



(43) 国際公開日  
2005 年 9 月 15 日 (15.09.2005)

**PCT**

(10) 国際公開番号  
**WO 2005/085267 A1**

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07H 17/02, A61K 31/7056, 31/706, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06, 25/02, 27/02, 27/12, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004145
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 3 日 (03.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-61426 2004 年 3 月 4 日 (04.03.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伏見 信彦 (FUSHIMI,Nobuhiko) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南

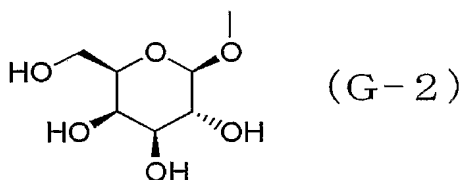
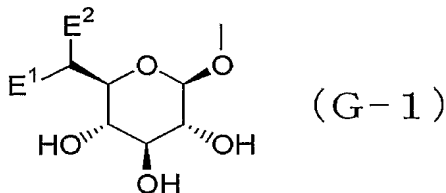
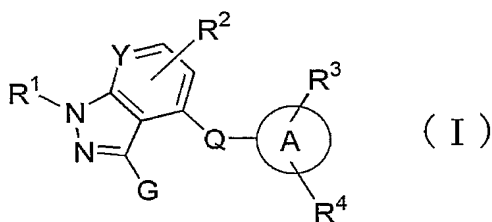
安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 寺西 弘孝 (TERANISHI, Hiroataka) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 清水 和夫 (SHIMIZU, Kazuo) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 米窪 滋 (YONEKUBO, Shigeru) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伊東 史顕 (ITO, Fumiaki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伊佐治 正幸 (ISAJI, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,

[ 続葉有 ]

- (54) Title:** NITROGENOUS FUSED-RING DERIVATIVES, MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING THE DERIVATIVES, AND USE THEREOF AS DRUGS

- (54) 発明の名称: 含窒素縮合環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途



**(57) Abstract:** Nitrogenous fused-ring derivatives represented by the general formula (I) which exert human SGLT inhibiting activity and are useful as preventive or therapeutic agents for diseases caused by hyperglycemia, for example, diabetes, postprandial hyperglycemia, impaired glucose tolerance, complications of diabetes, and obesity; pharmacologically acceptable salts of the derivatives; prodrugs of both; medicinal compositions containing them; and use thereof as drugs: (I) wherein R<sup>1</sup> is H, optionally substituted alkyl, alkenyl, or the like; R<sup>2</sup> is H, halogeno, or alkyl; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are each H, OH, halogeno, optionally substituted alkyl, or the like; Y is CH or N; G is alkylene, alkenylene, or the like; A is aryl or heteroaryl; and G is a group represented by the general formula (G-1) or (G-2): (G-1) (G-2) (wherein E<sup>1</sup> is H, F, or OH; and E<sup>2</sup> is H, F, methyl, or the like).

(57) 要約: 本発明は、ヒトSGLT活性阻害作用を発現し、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、下記一般式(I)で表される含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ〔式中、R<sup>1</sup>はH、置換可アルキル基、アルケニル基等; R<sup>2</sup>はH、ハロゲン原子又はアルキル基; R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>はH、OH、ハロゲン原子、置換可アルキル基等; YはCH又はN; Qはアルキレン、アルケニレン等; 環Aはアリール基又はヘテロアリール基; Gは下記一般式(G-1)又は(G-2)で表される基(式中、E<sup>1</sup>はH、F、OH; E<sup>2</sup>はH、F、メチル基等)〕、並びにそれを含有する医薬組成物及びその医薬用途を提供するものである。



LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

含窒素縮合環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途

## 5 技術分野

本発明は、医薬品として有用な含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

- 10 さらに詳しく述べれば、本発明は、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、ヒト SGLT 活性阻害作用を有する含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

## 15 背景技術

- 糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロール  
20 が必要であることが大規模臨床試験により確認されている（例えば、下記文献 1 及び 2 参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（例えば、下記文献 3 参照）。

- 現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発  
25 されており、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、インスリン感受性増強薬や  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などの糖尿病治療薬が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させ

ることが懸念されている。また、小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬が食後高血糖改善のために使用されており、その一つであるアカルボースには、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（例えば、下記文献4参照）。しかしながら、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（例えば、下記文献5参照）、最近における食事中的糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用が要請されている。

また、近年、腎臓において過剰なグルコースの再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている（例えば、下記文献6参照）。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2（ナトリウム依存性グルコース輸送担体2）が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に主として関与していることが報告されている（例えば、下記文献7参照）。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制し、尿から過剰なグルコースを排泄させて血糖値を正常化することができる。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

更には、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体1）が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天性異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（例えば、下記文献8～10参照）、SGLT1はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている（例えば、下記文献11及び12参照）。加えて、OLETFラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている（例えば、下記文献13及び14参照）。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1のmRNAや蛋白が高発現していることが確認されている（例えば、下記文



献15参照)。それ故、ヒトSGLT1を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特には、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。

従って、上述の問題を軽減又は解消すべく、ヒトSGLT活性阻害作用を有する

5、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が囑望されている。

本発明記載の含窒素縮合環誘導体は全く新規な化合物であり、当該誘導体がSGLT1阻害活性及び／又はSGLT2阻害活性を有しており、小腸においてグルコースやガラクトースの吸収を阻害する、或いは腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制する薬剤として有用であることは何ら報告されていない。

10 文献1：The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993年9月, 第329巻, 第14号, p. 977-986;

文献2：UK Prospective Diabetes Study Group, 「ランセット (Lancet)」, 1998年9月, 第352巻, 第9131号, p. 837-853;

文献3：富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001年11月, 第13巻, 第  
15 5号, p. 534-542;

文献4：Jean-Louis Chiasson、外5名, 「ランセット (Lancet)」, 2002年6月, 第359巻, 第9323号, p. 2072-2077;

文献5：小高裕之、外3名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992年, 第45巻, 第1号, p. 27;

20 文献6：Luciano Rossetti、外4名, 「J. Clin. Invest.」, 1987年5月, 第79巻, p. 1510-1515

文献7：Yoshikatsu Kanai、外4名, 「J. Clin. Invest.」, 1994年1月, 第93巻, p. 397-404

文献8：馬場忠雄、外1名, 「別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ」, 19  
25 98年, 第19号, p. 552-554;

文献9：笠原道弘、外2名, 「最新医学」, 1996年1月, 第51巻, 第1号, p. 84-90;

文献10：土屋友房、外1名, 「日本臨床」, 1997年8月, 第55巻, 第

8号, p. 2131-2139;

文献11: 金井好克, 「腎と透析」, 1998年12月, 第45巻, 臨時増刊号, p. 232-237;

文献12: E. Turk、外4名, 「ネイチャー (Nature)」, 1991年3月, 第350巻, p. 354-356;

文献13: Y. Fujita、外5名, 「Diabetologia」, 1998年, 第41巻, p. 1459-1466;

文献14: J. Dyer、外5名, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997年, 第25巻, p. 479S;

10 文献15: J. Dyer、外4名, 「Am. J. Physiol.」, 2002年2月, 第282巻, 第2号, p. G241-G248

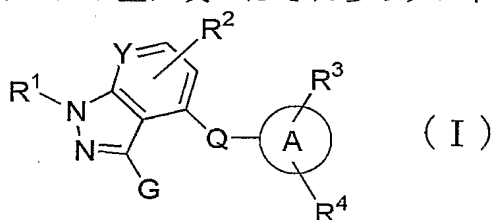
#### 発明の開示

15 本発明者らは、ヒトSGLT活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表されるある種の含窒素縮合環誘導体が、下記の如くヒトSGLT1及び/又はSGLT2阻害活性を発現し、血糖値上昇抑制作用若しくは血糖低下作用を有する優れた薬剤であるという知見を得、本発明を成すに至った。

20 本発明は、ヒトSGLT活性阻害作用を発現する新規な化合物、それを含有する医薬組成物及びその医薬用途を提供するものである。

即ち、本発明は、

[1] 下記一般式(I)で表される含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ:



25 [式中

$R^1$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ジヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $-J-N(R^5)-Z^1$ 、 $-J-CON(R^5)-Z^1$ 、又は

5 環置換基として下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 (a)～(d) であり；

(a)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(c)  $C_{6-10}$ アリール基又は (d)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又は  $C_{1-6}$ アルキル基であり；

10  $R^3$ 及び  $R^4$ は、独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、カルボキシ基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $-U-V-W-N(R^6)-Z^2$ 、又は環置換基として下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 (i)～(x x v i i i) であり；

15

(i)  $C_{6-10}$ アリール基、(i i)  $C_{6-10}$ アリール- $O$ -、(i i i)  $C_{6-10}$ アリール- $S$ -、(i v)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(v)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(v i)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(v i i) ヘテロアリール基、(v i i i) ヘテロアリール- $O$ -、(i x) ヘテロアリール- $S$ -、(x) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x i) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x i i) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x i i i)

25

- $C_{3-7}$ シクロアルキル基、(x i v)  $C_{3-7}$ シクロアルキル- $O$ -, (x v)  $C_{3-7}$ シクロアルキル- $S$ -, (x v i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x v i i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x v i i i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x i x) ヘテロシクロアルキル基、(x x) ヘテロシクロアルキル- $O$ -, (x x i) ヘテロシクロアルキル- $S$ -, (x x i i) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x x i i i) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x x i v) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x x v) 芳香族環状アミノ基、(x x v i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x x v i i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基又は (x x v i i i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基

J は、水酸基を有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキレン基、又は  $C_{2-6}$ アルケニレン基であり；

U は、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は単結合であり（但し、U が  $-O-$ 又は  $-S-$ の場合、V 及び W は同時に単結合ではない）；

- 15 V は、水酸基を有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキレン基、 $C_{2-6}$ アルケニレン基又は単結合であり；

W は、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=NH)-$ 又は単結合であり；

- 20  $Z^1$  及び  $Z^2$  は、独立して、水素原子、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、ホルミル基、 $-R^A$ 、 $-COR^B$ 、 $-SO_2R^B$ 、 $-CON(R^C)R^D$ 、 $-CSN(R^C)R^D$ 、 $-SO_2NHR^A$  又は  $-C(=NR^E)N(R^F)R^G$  であり；

- 25  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^A$ 、 $R^C$  及び  $R^D$  は、独立して、水素原子、下記置換基群  $\beta$  から選択される任意の基を 1～5 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、又は下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 (x x i x) ～ (x x x i i) であり；

(x x i x)  $C_{6-10}$ アリール基、(x x x) ヘテロアリール基、(x x x i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基又は (x x x i i) ヘテロシクロアルキル基

或いは、 $Z^1$  及び  $R^5$  或いは  $Z^2$  及び  $R^6$  が結合して隣接する窒素原子と共に、下記

置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1 ～ 3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

$R^C$  及び  $R^D$  が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1 ～ 3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

- 5       $R^B$  は、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{6-10}$  アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群  $\beta$  から選択される任意の基を 1 ～ 5 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、又は下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1 ～ 3 個有していてもよい下記置換基 (x x x i i i) ～ (x x x v i) であり；  
 (x x x i i i)  $C_{6-10}$  アリール基、(x x x i v) ヘテロアリール基、(x x x v  
 10 )  $C_{3-7}$  シクロアルキル基又は (x x x v i) ヘテロシクロアルキル基

- $R^E$ 、 $R^F$  及び  $R^G$  は、独立して、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$  アシル基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、スルファモイル基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群  $\beta$  から選択される任意の基を 1 ～ 5 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であるか；或いは
- 15

$R^E$  及び  $R^F$  が結合してエチレン基を形成し；若しくは

$R^F$  及び  $R^G$  が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

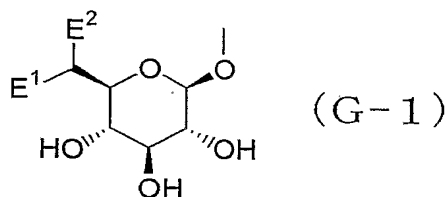
Y は、CH 又は N であり；

- 20      Q は、 $-C_{1-6}$  アルキレンー、 $-C_{2-6}$  アルケニレンー、 $-C_{2-6}$  アルキニレンー、 $-C_{1-6}$  アルキレンー-Oー、 $-C_{1-6}$  アルキレンー-Sー、 $-O-C_{1-6}$  アルキレンー、 $-S-C_{1-6}$  アルキレンー、 $-C_{1-6}$  アルキレンー-O- $C_{1-6}$  アルキレンー、 $-C_{1-6}$  アルキレンー-S- $C_{1-6}$  アルキレンー、 $-CON(R^7)-$ 、 $-N(R^7)CO-$ 、 $-C_{1-6}$  アルキレンー- $CON(R^7)-$ 、又は  $-CON(R^7)-C_{1-6}$  アルキレンーであり；

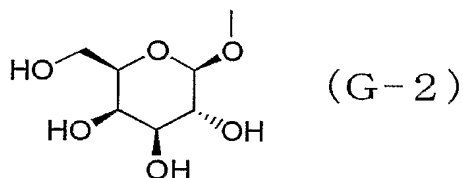
- 25       $R^7$  は、水素原子又は  $C_{1-6}$  アルキル基であり；

環 A は、 $C_{6-10}$  アリール基又はヘテロアリール基であり；

G は、



または式



で表される基であり；

5         $E^1$ は水素原子、フッ素原子又は水酸基であり；

$E^2$ は水素原子、フッ素原子、メチル基又はヒドロキシメチル基であり；

〔置換基群  $\alpha$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、

10        アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び  $-\text{CON} \cdot (\text{R}^n) \text{R}^1$

〔置換基群  $\beta$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕ウレ

20        〔置換基群  $\beta$ 〕

- イド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-7}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^H)R^I$ 、及び環置換基として前記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 (x x x v i i) ~ (x x x x v i i i) ;
- (x x x v i i)  $C_{6-10}$ アリール基、(x x x v i i i)  $C_{6-10}$ アリールーOー、(x x x i x)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x x x x)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x x x x i) ヘテロアリール基、(x x x x i i) ヘテロアリールーOー、(x x x x i i i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基、(x x x x i v)  $C_{3-7}$ シクロアルキルーOー、(x x x x v) ヘテロシクロアルキル基、(x x x x v i) ヘテロシクロアルキルーOー、(x x x x v i i) 脂環式アミノ基又は (x x x x v i i i) 芳香族環状アミノ基
- 15  $R^H$ 及び $R^I$ は、独立して、水素原子、又は下記置換基群  $\gamma$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは
- 両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\delta$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；
- 〔置換基群  $\gamma$ 〕
- 20 ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕ウレイド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スル
- 25 ファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-7}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、及び $-CON(R^J)R^K$

〔置換基群  $\delta$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、

5 アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び  $-\text{CON}(\text{R}^j)\text{R}^k$

10  $\text{R}^j$ 及び $\text{R}^k$ は、独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

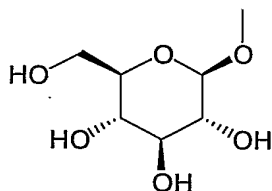
両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アル

15 ルコキシカルボニル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する；

〔2〕Qがエチレン基である、前記〔1〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

20 〔3〕Qがメチレン基である、前記〔1〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

〔4〕Gが式



で表される基である、前記〔1〕～〔3〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその



薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

〔5〕環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環から誘導される基である、前記〔1〕～〔4〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

- 5      〔6〕環Aがベンゼン環である、前記〔5〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

〔7〕環Aがピリジン環である、前記〔5〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

- 10      〔8〕 $R^3$ が、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり； $R^4$ が、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、又は $-U^a-V^a-W^a-N(R^{6a})-Z^{2a}$ であり； $U^a$ は、 $-O-$ 又は単結合であり（但し、 $U^a$ が $-O-$ の場合、 $V^a$ 及び $W^a$ は同時に単結合ではない）； $V^a$ は、 $C_{1-6}$ アルキレン基、 $C_{2-6}$ アルケニレン基又は単結合であり； $W^a$ は、 $-CO-$ 又は単結合であり； $Z^{2a}$
- 15      は、水素原子、 $-R^{Aa}$ 、 $-CON(R^C)R^D$ 、又は $-C(=NR^E)N(R^F)R^G$ であり； $R^{6a}$ 及び $R^{Aa}$ は、独立して、水素原子、又は置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり； $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 、 $R^G$ 及び置換基群 $\beta$ は前記と同じ意味をもつ、前記〔5〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

- 20      〔9〕 $R^1$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）基、又は $-J^a-CONH_2$ であり； $J^a$ が $C_{1-6}$ アルキレン基であり； $R^2$ が水素原子である、前記〔5〕又は〔8〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

- 25      〔10〕前記〔1〕～〔9〕の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

〔11〕前記〔1〕～〔9〕の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒ

トSGLT活性阻害剤；

[12] SGLTがSGLT1及び／又はSGLT2である、前記[11]記載のヒトSGLT活性阻害剤；

5 [13] 食後高血糖抑制剤である、前記[11]記載のヒトSGLT活性阻害剤；

[14] 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記[11]記載のヒトSGLT活性阻害剤；

10 [15] 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記[14]記載のヒトSGLT活性阻害剤；

[16] 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、前記[11]記載のヒトSGLT活性阻害剤；

15 [17] 剤形が徐放性製剤である、前記[10]記載の医薬組成物；

[18] 剤形が徐放性製剤である、前記[11]記載のヒトSGLT活性阻害剤；

20 [19] 前記[1]～[9]の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、食後高血糖の抑制方法；

[20] 前記[1]～[9]の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法；

25 [21] 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記[20]記載の予防又は治療方法；

[22] 前記 [1] ~ [9] の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法；

5 [23] 食後高血糖抑制用の医薬組成物を製造するための、前記 [1] ~ [9] の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

[24] 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記 [1] ~ [9] の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

10 [25] 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記 [24] 記載の使用；

15 [26] 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、前記 [1] ~ [9] の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

[27] インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド 1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャ

20

25

- ンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、
- 5    EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランス
- 10    スファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体
- 15    拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記[10]記載の医薬組成物；
- 20    [28] インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6
- 25    -ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、

- アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記[11]記載のヒトSGLT活性阻害剤；

- [29] インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン

合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、*N*-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せて投与することからなる、前記[19]記載の食後高血糖の抑制方法；

[30] インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6

ーホスファターゼ阻害薬、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸  
 デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン  
 合成酵素キナーゼー3阻害薬、グルカゴン様ペプチドー1、グルカゴン様ペプチド  
 1-類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、  
 5 アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロ  
 テinkinase C阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャ  
 ンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-  
 アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長  
 因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経  
 10 成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイ  
 ン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬  
 、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化  
 合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロ  
 ールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、  
 15 コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトラン  
 スファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルト  
 ランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強  
 薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻  
 害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシ  
 20 ン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体  
 拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿  
 薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -  
 アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬  
 および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せ  
 25 て投与することからなる、前記[20]記載の高血糖症に起因する疾患の予防又は  
 治療方法；

[31] インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン  
 分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴ

- ン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸
- 5 デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1-類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロ
- 10 テインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬
- 15 、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルト
- 20 ランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿
- 25 薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合せて投与することからなる、前記 [22] 記載の耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止



方法；

- [32] 食後高血糖抑制用の医薬組成物を製造するための、(A) 前記 [1] ~ [9] の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、ア

ンジオテンシン I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤の使用；

- [33] 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A) 前記 [1] ~ [9] の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 10 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、15 肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1-類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー 1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタル15 リルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、25

リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用；

- 10      [34] 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、  
 (A) 前記 [1] ~ [9] の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、  
 15      グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1-類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトールア  
 20      シッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子 I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコ

エンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体  
 アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プ  
 ロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパ  
 ーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポ  
 5 キシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクア  
 レン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸  
 着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転  
 送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペ  
 プチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻  
 10 害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張  
 性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、  
 抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群よ  
 り選択される少なくとも1種の薬剤の使用；等に関するものである。

本発明において、 $C_{1-6}$ アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソ  
 15 プロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、  
 ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル  
 基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。 $C_{1-6}$ アルキレ  
 ン基又は $-C_{1-6}$ アルキレン-とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テ  
 トラメチレン基、プロピレン基、1，1-ジメチルエチレン基等の炭素数1～6の  
 20 直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。 $C_{1-4}$ アルキレン基又は $-C_{1-4}$ アル  
 キレン-とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プ  
 ロピレン基、1，1-ジメチルエチレン基等の炭素数1～4の直鎖状または枝分か  
 れ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、水酸基で置換さ  
 れた上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。ジヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、2，3-  
 25 ジヒドロキシプロピル基、1，3-ジヒドロキシ-2-プロピル基等の二つの水酸  
 基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。アミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、アミ  
 ノメチル基、2-アミノエチル基等の、アミノ基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基  
 をいう。カルボキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、カルボキシ基で置換された上記 $C_{1-6}$

アルキル基をいう。

- $C_{1-6}$ アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1 ～ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、水酸基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、カルボキシ基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、アミノ基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。  $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。  $C_{1-6}$ アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数 1 ～ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、水酸基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、カルボキシ基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、アミノ基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。

- $C_{2-6}$ アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数 2 ～ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。  $C_{2-6}$ アルケニレン基又は  $-C_{2-6}$ アルケニレン-とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数 2 ～ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。  $C_{2-4}$ アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数 2 ～ 4 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。ヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基とは、水酸基で置換された上記  $C_{2-6}$ アルケニル基をいう。カルボキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基とは、カルボキシ基で置換された上記  $C_{2-6}$ アルケニル基をいう。  $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ

基、2-ブテニルオキシ基、2-メチルアリルオキシ基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルオキシ基をいう。 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基とは、ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、2-メチルアリルチオ基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルチオ基をいう。 $C_{2-6}$ アルキニル基とは、エチニル基、2-プロピニル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキニル基をいう。 $-C_{2-6}$ アルキニル-とは、エチニレン基、プロピニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキニレン基をいう。

- モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記  $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でモノ置換されたアミノ基或いは任意の上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記  $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕ウレイド基とは、上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記  $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕スルファミド基とは、上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でジ置換されたスルファミド基をいう。 $C_{2-7}$ アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。 $C_{2-7}$ アシルアミノ基とは、上記  $C_{2-7}$ アシル基で置換されたアミノ基をいう。アミノ ( $C_{2-7}$ アシルアミノ) 基とは、2-アミノアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基等の、アミノ基で置換された上記  $C_{2-7}$ アシルアミノ基をいう。 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基とは、メチルス

ルフィニル基、エチルスルフィニル基等の炭素数 1 ～ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルフィニル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数 1 ～ 6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。カルバモイル（C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ）基とは、カルバモイルメタンスルホニルアミノ基等の、カルバモイル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。

- 10 ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基とは、任意の上記ハロゲン原子で 1 ～ 3 置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ハロ（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基とは、任意の上記ハロゲン原子で 1 ～ 3 置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキルチオ）基とは、任意の上記ハロゲン原子で 1 ～ 3 置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数 2 ～ 7 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>1-6</sub>アルキル）基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>1-6</sub>アルキルチオ）基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>2-6</sub>アルケニル）基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>2-6</sub>アルケニル基をいう。

C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルーとは、シクロプロピル基、シク

- ロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記  $C_{3-7}$ シクロアルキル基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、上記  $C_{3-7}$ シクロアルキル基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。 $C_{3-7}$ シクロ
- 5 アルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、上記  $C_{3-7}$ シクロアルキル基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。ヘテロシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル-とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、ピロリン、イミダゾリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～2個結合
- 10 部位以外の環内に含む3～7員環の脂肪族ヘテロ環基、又はインドリン、イソインドリン、テトラヒドロインドリン、テトラヒドロイソインドリン、ヘキサヒドロインドリン、ヘキサヒドロイソインドリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に
- 15 含む5又は6員環と6員環が縮合した脂肪族ヘテロ環基をいう。ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。
- 20  $C_{6-10}$ アリール基又は  $C_{6-10}$ アリール-とは、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6又は10の芳香族環状炭化水素基をいう。 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記  $C_{6-10}$ アリール基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、上記  $C_{6-10}$ アリール基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、上記  $C_{6-10}$ アリール基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。 $C_{6-10}$ アリールスルホニルアミノ基とは、ベンゼンスルホニルアミノ基等の、上記  $C_{6-10}$ アリール基を有するスルホニルアミノ基をいう。 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基とは、上記  $C_{6-10}$ アリール基で置



換された上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基をいう。ヘテロアリール基又はヘテロアリールーとは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン

5 等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環の芳香族ヘテロ環基、又はインドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン

10 、インドリジン、ナフチリジン、プテリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環と6員環が縮合した芳香族ヘテロ環基をいう。ヘテロアリール(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ヘテロアリール(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。ヘテロアリール(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。

15

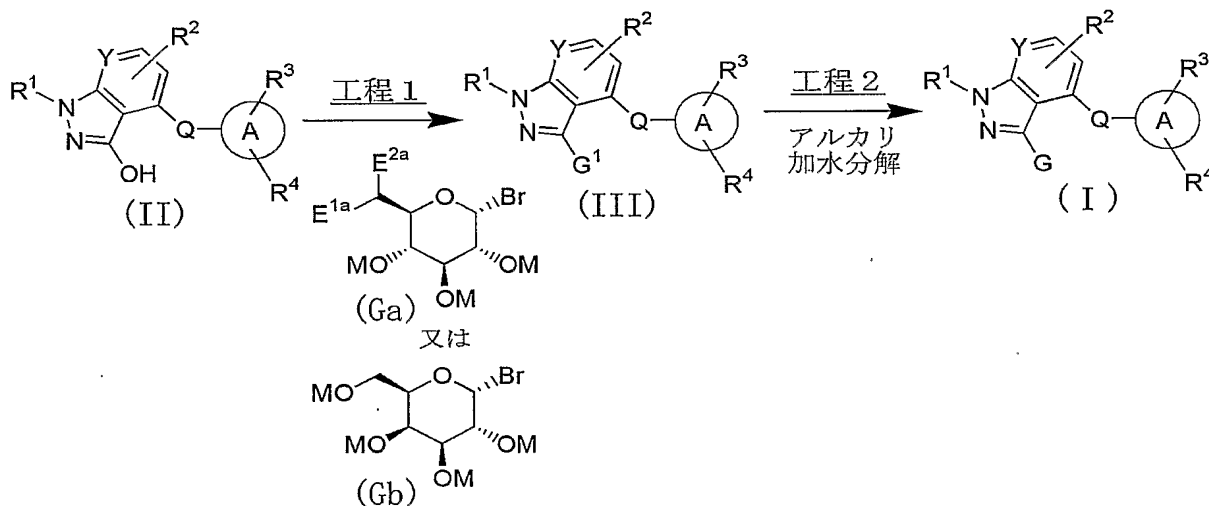
脂環式アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を環内に有していてもよい、5又は6員環の脂肪族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1～3個環内に有していてもよい5員環の芳香族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。芳香族環状アミノ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。芳香族環状アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。

20

25

- 水酸基の保護基とは、メチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、  
 ピバロイル基、ベンゾイル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブ  
 チルジフェニルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる  
 水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、*t*  
 5 *ert*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アセチル基、トリフルオロアセチル  
 基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボ  
 キシ基の保護基とは、メチル基、エチル基、ベンジル基、*tert*-ブチルジメチ  
 ルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基  
 の保護基をいう。また、置換基Qにおいて、左側の結合部位が含窒素縮合環との結  
 10 合を意味し、右側の結合部位が環Aとの結合を意味する。

本発明の前記一般式（I）で表される化合物は、以下の方法或いはそれらに準じ  
 た方法、又はその他文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造するこ  
 とができる。



- 15 （式中のG<sup>1</sup>は水酸基がMで保護されている前記Gであり；Mはアセチル基、ピバ  
 ロイル基、ベンゾイル基等の水酸基の保護基であり；E<sup>1a</sup>は水素原子、フッ素原子  
 又はMで保護されている水酸基であり；E<sup>2a</sup>は水素原子、フッ素原子、メチル基又  
 はMで保護されているヒドロキシメチル基であり；R<sup>1</sup>～R<sup>4</sup>、G、Q、Yおよび環  
 Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカル

ボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

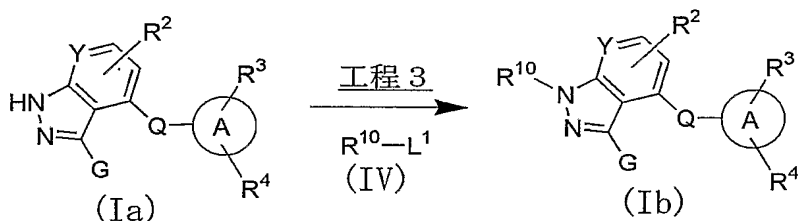
#### 工程 1

前記一般式 (I I) で表される化合物をアセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコース、アセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド等の前記一般式 (G a) 又は (G b) で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、酸化銀等の銀塩又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ベンジルトリ (*n*-ブチル) アンモニウムクロリド、ベンジルトリ (*n*-ブチル) アンモニウムブロミド、テトラ (*n*-ブチル) アンモニウム硫酸水素塩等の相間移動触媒の存在下又は非存在下に配糖化させることにより前記一般式 (I I I) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

#### 20 工程 2

前記一般式 (I I I) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^1$ が水素原子以外の基である化合物は、前記方法により製造できる下記化合物 (I a) を用いて下記工程 3 に従い製造することもできる。



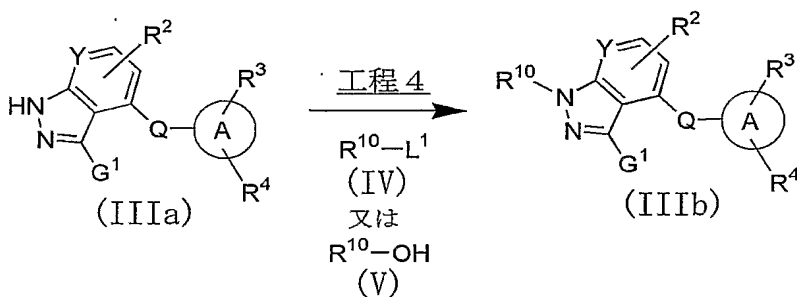
- 5 (式中の  $R^{10}$  は水素原子以外の  $R^1$  であり； $L^1$  は臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり； $R^2 \sim R^4$ 、 $G$ 、 $Q$ 、 $Y$  および環  $A$  は前記と同じ意味をもつ。)

#### 工程 3

- 前記一般式 (I a) で表される化合物を前記一般式 (I V) で表される化合物と  
 10 、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ヨウ化ナトリウムの存在下又は非存在下に縮合することにより、前記一般式 (I b) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常  $0^\circ\text{C}$  ～還流温度であり、反応時間  
 15 は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

- 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、不飽和脂肪鎖を有する化合物は、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合或いは三重結合の還元を行うことにより、対応する飽和脂肪鎖を有する  
 20 前記一般式 (I) で表される化合物に変換することもできる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常  $0^\circ\text{C}$  ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

前記製造方法における出発原料は、文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造することができる。また、前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、 $R^1$  が水素原子以外の基である化合物は、前記方法により製造できる下記化合物 (I I I a) を用いて下記工程 4 に従い製造することもできる。



(式中の  $R^2 \sim R^4$ 、 $R^{10}$ 、 $G^1$ 、 $L^1$ 、 $Q$ 、 $Y$  および環  $A$  は前記と同じ意味をもつ。)

#### 工程 4

前記一般式 (I I I a) で表される化合物を、1) 前記一般式 (I V) で表される化合物と、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ヨウ化ナトリウムの存在下又は非存在下に縮合することにより、或いは、2) 前記一般式 (V) で表される化合物と、不活性溶媒中、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等の試薬及びトリフェニルホスフィンの存在下、に縮合することにより、前記一般式 (I I I b) で表される化合物を製造することができる。方法 1) に用いられる溶媒としては、例えば、アセトン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙

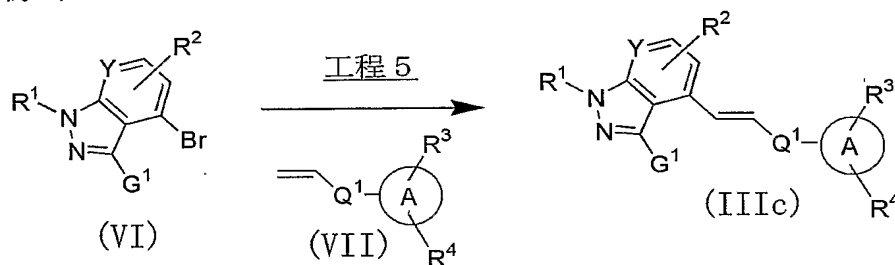
10 げることができる。反応温度は通常  $0^\circ\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。方法 2) に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げる

15 ことができ、反応温度は通常  $0^\circ\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。

前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、不飽和脂肪鎖を有する化合物は、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二

重結合或いは三重結合の還元を行うことにより、対応する飽和脂肪鎖を有する前記一般式 (I I I) で表される化合物に変換することもできる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、Q にビニレン基を有する下記化合物 (I I I c) は、下記工程 5 に従い製造することもできる。



- 10 (式中の Q¹ は単結合、 $-C_{1-4}$ アルキレンー、 $-C_{1-4}$ アルキレンーOー、 $-C_{1-4}$ アルキレンーSー、 $-C_{1-4}$ アルキレンーOー $-C_{1-6}$ アルキレンー又は $-C_{1-4}$ アルキレンーSー $-C_{1-6}$ アルキレンーであり； $R^1 \sim R^4$ 、 $G^1$ 、Y および環 A は前記と同じ意味をもつ。)

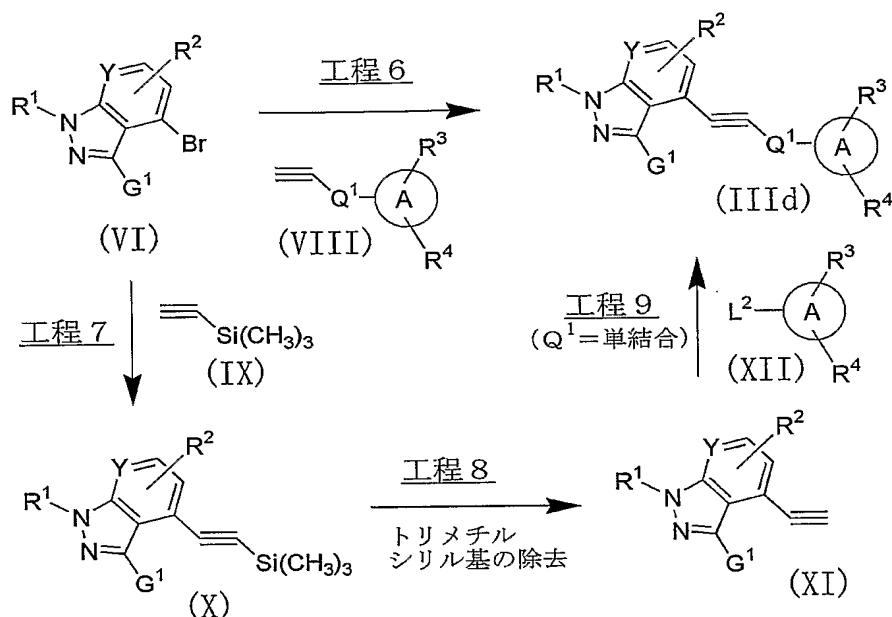
#### 工程 5

- 15 前記一般式 (V I) で表される化合物を前記一般式 (V I I) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒を用いて、トリ
- 20 下又は非存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基の存在下に H e c k 反応を行うことにより前記一般式 (I I I c) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリ

エチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができる、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、Qにエチニレン基を有する下記化

5 合物 (I I I d) は、下記工程6又は7～9に従い製造することもできる。



(式中の $\text{L}^2$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基であり； $R^1\sim R^4$ ,  $G^1$ ,  $Q^1$ , Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。)

#### 10 工程6

前記一般式 (V I) で表される化合物を前記一般式 (V I I I) で表されるアセチレン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒を用いて、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン等の配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基及びヨウ化第一銅の存在下に菌頭反

応を行うことにより前記一般式 (I I I d) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間

5 は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 工程 7

前記一般式 (V I) で表される化合物を前記一般式 (I X) で表されるアセチレン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキスト

10 リフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒を用いて、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等の配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム

15 、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基及びヨウ化第一銅の存在下に菌頭反応を行うことにより前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する

20 原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 工程 8

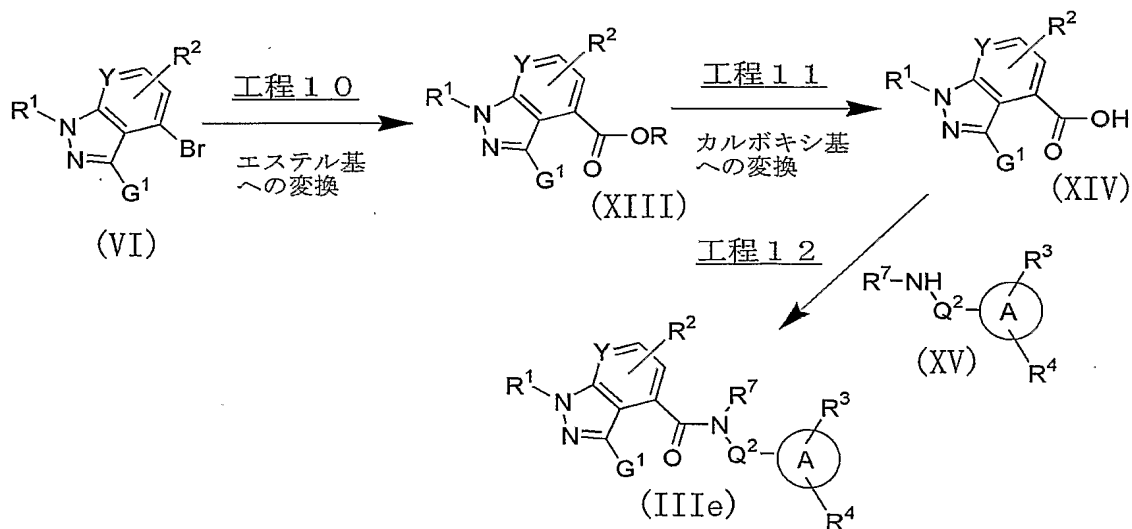
前記一般式 (X) で表される化合物を、不活性溶媒中、テトラ (*n*-ブチル) アンモニウムフルオリド、フッ化水素酸ピリジン等の試薬を用いて処理し、トリメチルシリル基を除去することにより前記一般式 (X I) で表される化合物を製造する

25 ことができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 工程 9



- 前記一般式 (X I) で表される化合物を前記一般式 (X I I) で表される化合物を用いて、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒及びトリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基の存在下、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等の配位子の存在下又は非存在下、及びヨウ化第一銅の存在下に菌頭反応を行うことにより前記一般式 (I I I d) で表される化合物 ( $Q^1$ は単結合である) を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。
- 前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、 $Q$ にアミド基を有する下記化合物 (I I I e) は、下記工程10～12に従い製造することもできる。



(式中のRはメチル基、エチル基又はベンジル基であり； $Q^2$ は単結合又は $-C_{1-6}$ アルキレンーであり； $R^1 \sim R^4$ ,  $R^7$ ,  $G^1$ , Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。

)

## 工程 10

前記一般式 (V I) で表される化合物を一酸化炭素雰囲気下に、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒及びトリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基の存在下、及び 1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等の配位子の存在下又は非存在下に処理することにより前記一般式 (X I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、ベンジルアルコール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～ 1 日間である。

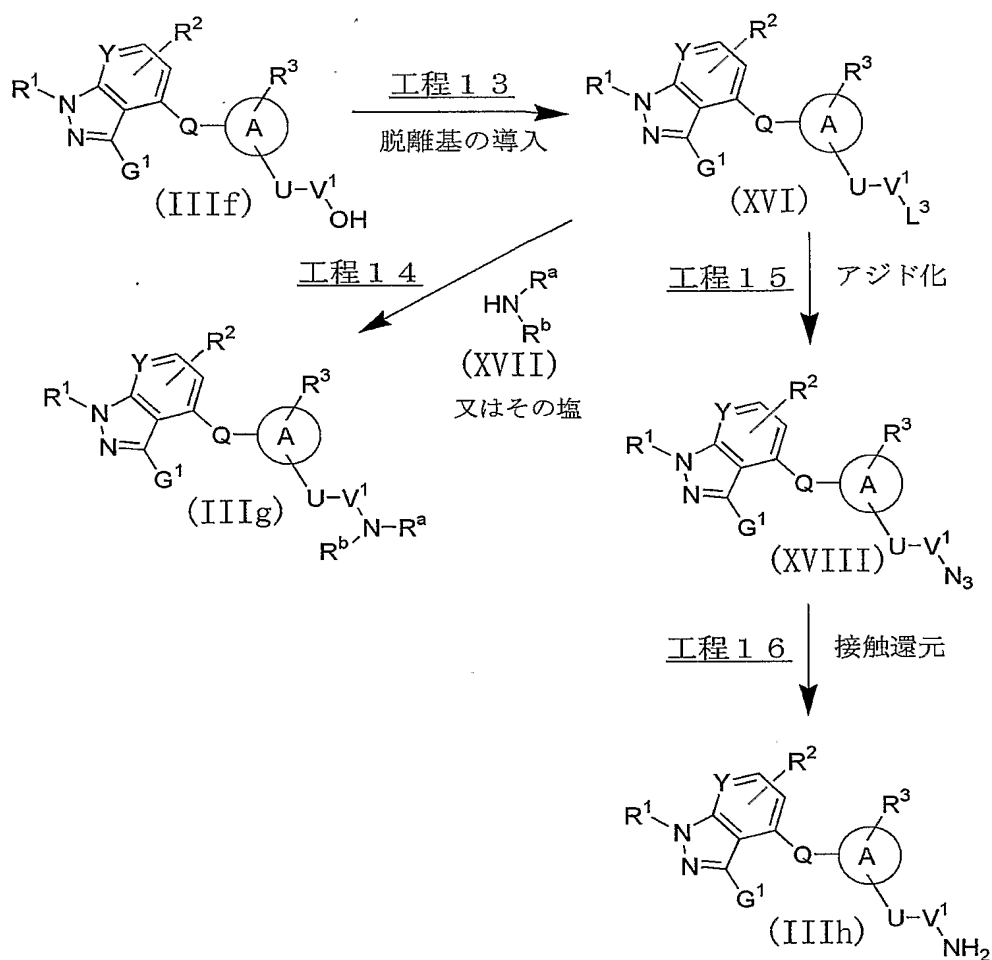
## 工程 11

前記一般式 (X I I I) で表される化合物を、1) 水酸化ナトリウム等の塩基性物質を用いてアルカリ加水分解させるか、或いは、2) 不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式 (X I V) で表される化合物を製造することができる。方法 1) に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～ 1 日間である。方法 2) に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～ 2 日間である。

## 工程 12

- 前記一般式 (X I V) で表される化合物を前記一般式 (X V) で表される化合物を用いて、不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤、及び必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下に縮合することにより、前記一般式 (I I I e) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、 $R^4$ が下記置換基である下記化合物 (I I I g) 及び (I I I h) は、下記工程 13～16 に従い製造することもできる。



(式中の $R^a$ 及び $R^b$ はどちらか一方が水素原子又は前記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり、他方が前記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり

5 ;  $L^3$ はメシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり;  $V^1$ は $C_{1-6}$ アルキレン基又は $C_{2-6}$ アルケニレン基であり;  $R^1 \sim R^3$ 、 $G^1$ 、 $Q$ 、 $U$ 、 $Y$ および環 $A$ は前記と同じ意味をもつ。)

#### 工程 1 3

前記一般式 (III f) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、  
 10  $N$ 、 $N$ -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、メシルクロリド、トシルクロリド等の酸クロリドを用いて脱離基を導入することにより、前記一般式 (XVI) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば

、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 5 工程14

- 前記一般式(XVI)で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビスクロ〔5. 4. 0〕ウンダー7-セン、水素化ナトリウム、カリウム*tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式(XVII)で表されるアミン化合物又はその塩と縮合することにより、前記一般式(IIIg)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。
- 10 その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

#### 工程15

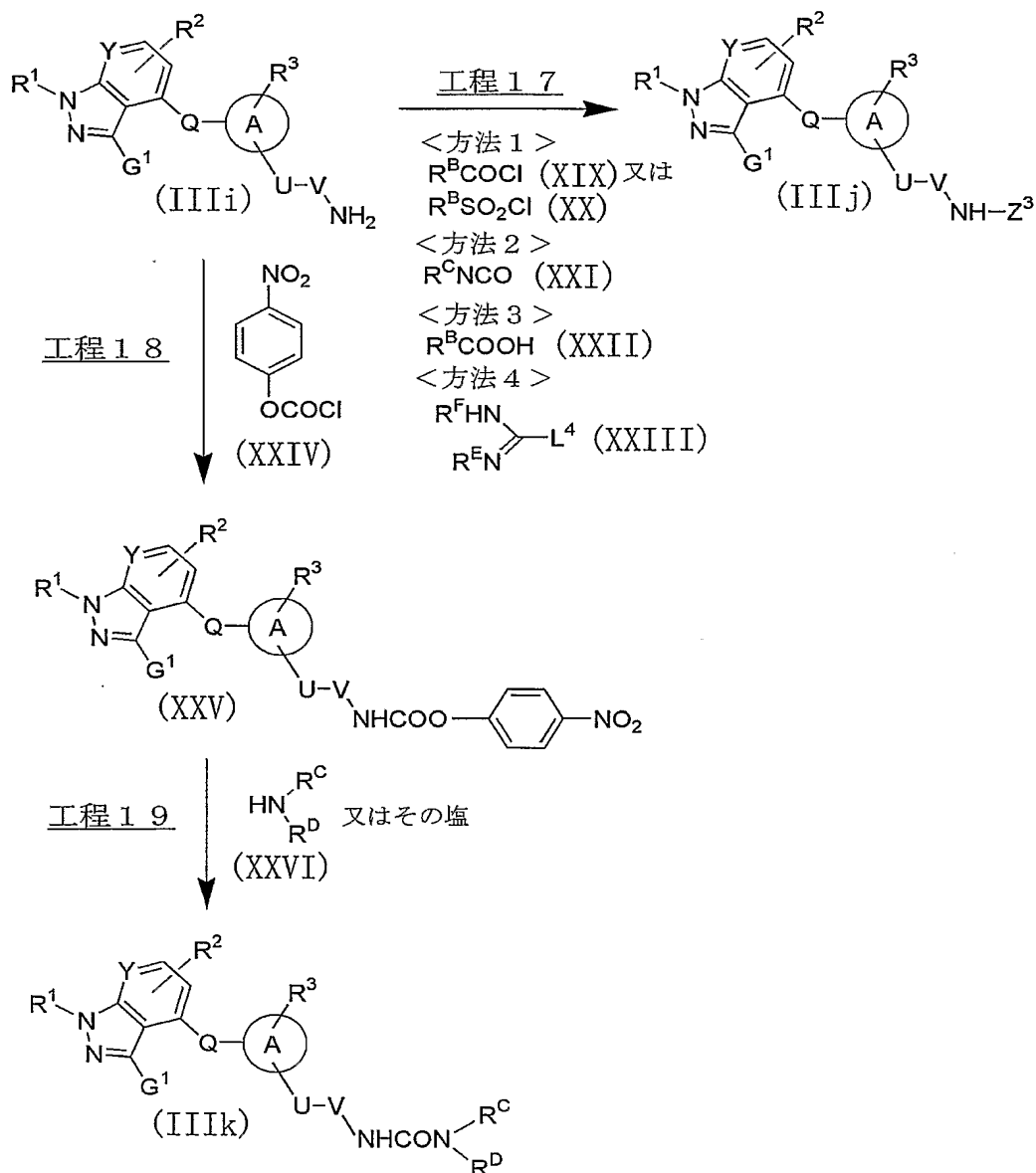
- 前記一般式(XVI)で表される化合物を不活性溶媒中、アジ化ナトリウム等のアジド化試薬を用いてアジド化することにより、前記一般式(XVIII)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾリジノン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。
- 25 。

#### 工程16

前記一般式(XVIII)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式(IIIh

）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

前記一般式（III）で表される化合物の内、 $R^4$ が下記置換基である下記化合物（IIIj）及び（IIIk）は、下記工程17又は18～19に従い製造することもできる。



(式中の $L^4$ はピラゾリル基、メチルチオ基、ベンゾトリアゾリル基等の脱離基であり； $Z^3$ は $COR^B$ 、 $SO_2R^B$ 、 $CONHR^C$ 、 $C(=NR^E)NHR^F$ であり； $R^1 \sim R^3$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 、 $G^1$ 、 $Q$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $Y$ および環 $A$ は前記と同じ意味をもつ。)

## 5 工程 17

以下の方法 1 乃至 4 に従い処理することにより、前記一般式 (I I I i) で表される化合物から前記一般式 (I I I j) で表される化合物を製造することができる。

### <方法 1>

- 10 前記一般式 (I I I i) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、 $N$ 、 $N$ -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン等の塩基の存在下、前記一般式 (X I X) 又は (X X) で表される酸クロリドと通常  $0^\circ\text{C}$  ~ 還流温度で通常 30 分間
- 15 ~ 1 日間反応を行う。

### <方法 2>

- 前記一般式 (I I I i) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、 $N$ 、 $N$ -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン
- 20 、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X I) で表されるイソシアネート化合物と通常  $0^\circ\text{C}$  ~ 還流温度で通常 30 分間 ~ 1 日間反応を行う。

### <方法 3>

- 前記一般式 (I I I i) で表される化合物を、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、
- 25 塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、 $N$ 、 $N$ -ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾ

ールを添加して、前記一般式 (X X I I) で表されるカルボン酸化合物と通常 0℃～還流温度で通常 1 時間～2 日間反応を行う。

#### ＜方法 4＞

- 5 前記一般式 (I I I i) で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、*N*-（ベンジルオキシカルボニル）-1*H*-ピラゾール-1-カルボキサミジン等の前記一般式 (X X I I I) で表されるグアニジン化試薬と通常室温～還流温度で通常 1 時間～5 日間反応を行う。

#### 工程 1 8

- 10 前記一般式 (I I I i) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン等の塩基の存在下、前記式 (X X I V) で表される活性エステル化試薬と縮合することにより、前記一般式 (X X V) で表される活性エステル化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反
- 15 応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

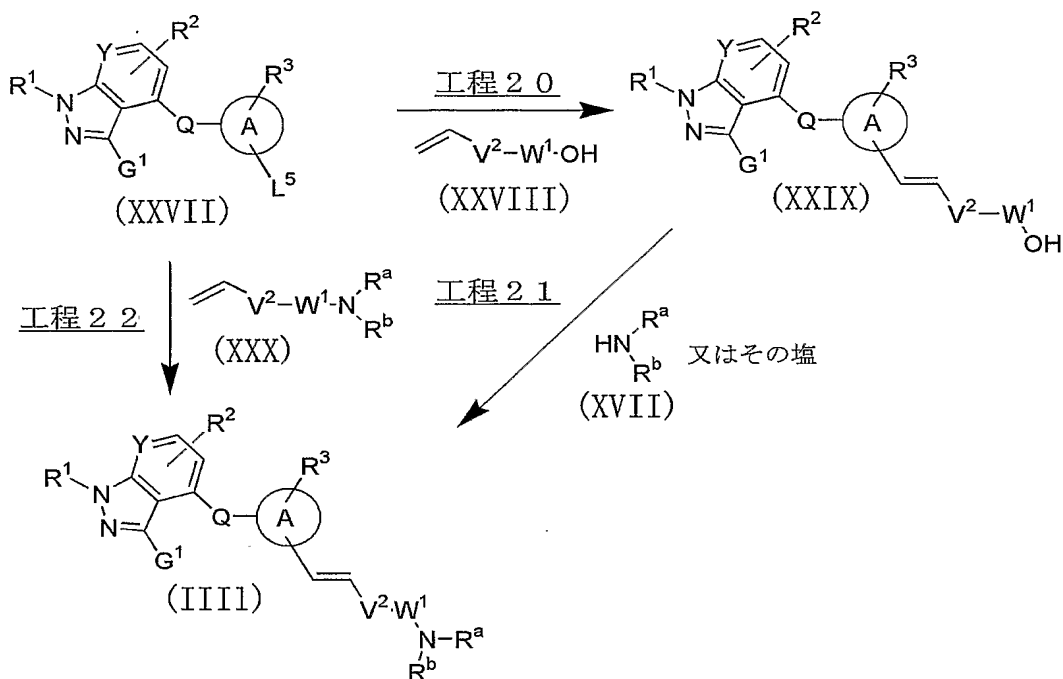
#### 工程 1 9

- 20 前記一般式 (X X V) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X V I k) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合することにより、前記一般式 (I I I k) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使
- 25



用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

前記一般式(III)で表される化合物の内、 $R^4$ が下記置換基である下記化合物(IIII)は、下記工程20～21又は22に従い製造することもできる。



5

(式中の $L^5$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基であり； $V^2$ は $C_{1-4}$ アルキレン基、 $C_{2-4}$ アルケニレン基又は単結合であり； $W^1$ は $-CO-$ 又は $-SO_2-$ であり； $R^1 \sim R^3$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、 $Q$ 、 $Y$ および環Aは前記と同じ意味をもつ。)

## 10 工程20

前記一般式(XXVII)で表される化合物を前記一般式(XXVIII)で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、フッ化セシウム等

15

の塩基の存在下にH e c k反応を行うことにより、前記一般式（X X I X）で表されるオレフィン誘導体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程 2 1

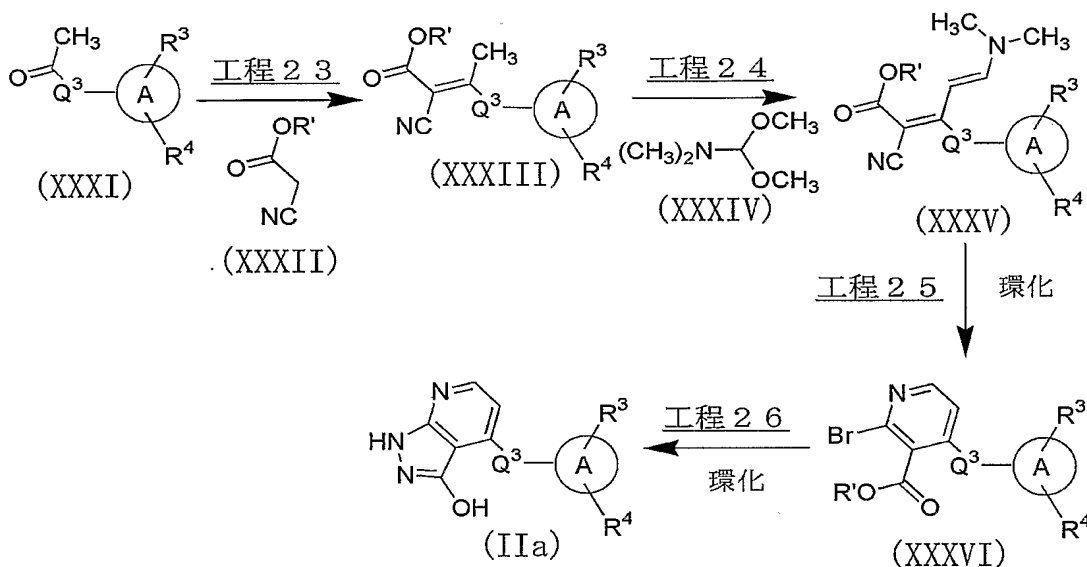
前記一般式（X X I X）で表される化合物を不活性溶媒中、1－エチルー3－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、N, N－ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜1－ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式（X V I I）で表されるアミン誘導体又はその塩と縮合させることにより、前記一般式（I I I I）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程 2 2

前記一般式（X X V I I）で表される化合物を前記一般式（X X X）で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス（2－メチルフェニル）ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *tert*－ブトキシド、カリウム *tert*－ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下にH e c k反応を行うことにより、前記一般式（I I I I）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒

、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

前記一般式 (I I) で表される化合物の内、 $R^1$ 及び $R^2$ が水素原子であり；Qが単結合、 $-C_{1-6}$ アルキレン-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-S-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O- $C_{1-6}$ アルキレン-又は $-C_{1-6}$ アルキレン-S- $C_{1-6}$ アルキレン-であり；Yが窒素原子である化合物は、下記工程23～26に従い製造することもできる。



(式中の $R'$ はメチル基又はエチル基であり； $Q^3$ は単結合、 $-C_{1-6}$ アルキレン-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-S-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O- $C_{1-6}$ アルキレン-又は $-C_{1-6}$ アルキレン-S- $C_{1-6}$ アルキレン-であり； $R^3$ 、 $R^4$ および環Aは前記と同じ意味をもつ。)

### 工程 2 3

前記一般式 (XXX I) で表される化合物と前記一般式 (XXX I I) で表されるシアノ酢酸誘導体とを、不活性溶媒中、酢酸、酢酸アンモニウム等の添加剤の存在下に縮合することにより前記一般式 (XXX I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

## 工程 2 4

前記一般式 (X X X I I I) で表される化合物と前記式 (X X X I V) で表される化合物とを、不活性溶媒中で縮合することにより前記一般式 (X X X V) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

5

## 工程 2 5

前記一般式 (X X X V) で表される化合物を、不活性溶媒中、臭化水素酸で処理して環化することにより前記一般式 (X X X V I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、酢酸などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

10

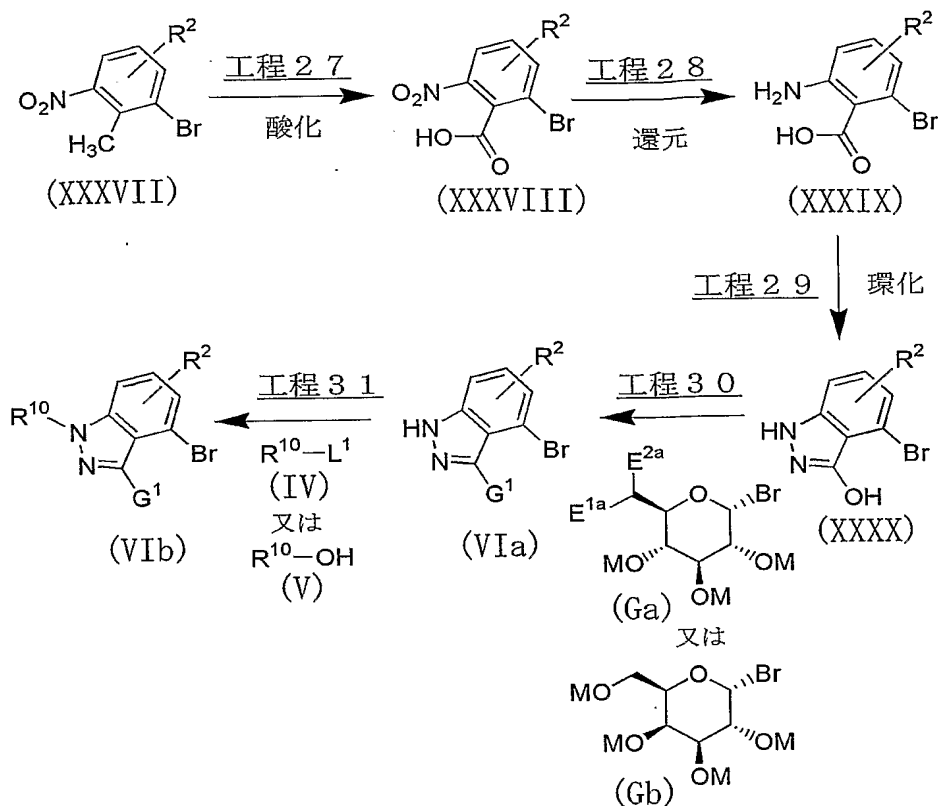
## 工程 2 6

前記一般式 (X X X V I) で表される化合物を、不活性溶媒中、ヒドラジン又はその水和物を用いて環化することにより前記一般式 (I I a) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*-メチルピロリドン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*n*-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

15

20

前記一般式 (V I) で表される化合物の内、YがCHである化合物は、下記工程 2 7～3 1 に従い製造することができる。



(式中の $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{E}^{1a}$ 、 $\text{E}^{2a}$ 、 $\text{L}^1$ 、 $\text{G}^1$ および $\text{M}$ は前記と同じ意味をもつ。)

#### 工程 2 7

前記一般式 (XXXVII) で表される化合物を、不活性溶媒中、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下に過マンガン酸カリウム等の酸化剤を用いて酸化することにより前記一般式 (XXXVIII) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

#### 10 工程 2 8

前記一般式 (XXXIX) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下に二塩化錫又はその水和物等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (XXXX) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度で

あり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 工程29

- 前記一般式(X X X I X)で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下に亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾニウム化した後、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下に二塩化錫又はその水和物等の還元剤を用いて還元後、環化することにより前記一般式(X X X X)で表される化合物を製造することができる。ジアゾニウム化に用いられる溶媒としては、例えば、水などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。還元及び環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、水などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 工程30

- 前記一般式(X X X X)で表される化合物をアセトブローモ- $\alpha$ -D-グルコース、アセトブローモ- $\alpha$ -D-ガラクトース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド等の前記一般式(G a)又は(G b)で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、酸化銀等の銀塩又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ベンジルトリ(*n*-ブチル)アンモニウムクロリド、ベンジルトリ(*n*-ブチル)アンモニウムブロミド、テトラ(*n*-ブチル)アンモニウム硫酸水素塩等の相間移動触媒の存在下又は非存在下に配糖化させることにより前記一般式(V I a)で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、ベン

ゾトリフルオリド、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

### 工程 3 1

- 5 前記一般式 (V I a) で表される化合物を、1) 前記一般式 (I V) で表される化合物と、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ヨウ化ナトリウムの存在下又は非存在下に縮合することにより、或いは、2) 前記一般式 (V) で表される化合物と、不活性溶媒中、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等の試薬及びトリフェニルホスフィン
- 10 の存在下、に縮合することにより、前記一般式 (V I b) で表される化合物を製造することができる。方法 1) に用いられる溶媒としては、例えば、アセトン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。方法 2) に用
- 15 いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

- 前記製造方法において、水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基を有する化合物においては、必要に応じて、適宜常法に従い任意に保護基を導入した後反応に供
- 20 することができる。また保護基は後の工程にて適宜常法に従い除去することができる。

- 前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。
- 25

本発明の前記一般式 (I) で表される含窒素縮合環誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸

、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、*N*-メチル-D-グルカミン、*N*, *N'*-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

本発明の前記一般式（I）で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

- 10 本発明の前記一般式（I）で表される含窒素縮合環誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体である、シス（*Z*）体の化合物及びトランス（*E*）体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよい。

- 15 本発明の前記一般式（I）で表される含窒素縮合環誘導体およびそのプロドラッグのうち、糖部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、2種類の光学異性体である、*R*配置の化合物及び*S*配置の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

- 20 本発明の前記一般式（I）で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式（I）で表される化合物における水酸基、アミノ基および環状アミノ基（ピラゾール環、ピペラジン環等）から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基
- 25 としては、例えば、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ（ $C_{2-7}$ アシル）基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル（ $C_{2-7}$ アシル）基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）基、 $C_{1-6}$ アルコキシ（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）基等を挙げることができ、環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する



基としては、例えば、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アシル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-7}$ アシル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、( $C_{2-7}$ アシルオキシ) メチル基、1 - ( $C_{2-7}$ アシルオキシ) エチル基、( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) オキシメチル基、1 - [( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基、( $C_{3-7}$ シクロアルキル) オキシカルボニルオキシメチル基、1 - [( $C_{3-7}$ シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基等を挙げることができる。 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アシル) 基とは、前記  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された前記  $C_{2-7}$ アシル基をいい、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-7}$ アシル) 基とは、前記  $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で置換された前記  $C_{2-7}$ アシル基をいい、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基とは、前記  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された前記  $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基をいい、( $C_{2-7}$ アシルオキシ) メチル基とは、前記  $C_{2-7}$ アシル基で  $O$ -置換されたヒドロキシメチル基をいい、1 - ( $C_{2-7}$ アシルオキシ) エチル基とは、前記  $C_{2-7}$ アシル基で  $O$ -置換された 1 - ヒドロキシエチル基をいい、( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) オキシメチル基とは、前記  $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で  $O$ -置換されたヒドロキシメチル基をいい、1 - [( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基とは、前記  $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で  $O$ -置換された 1 - ヒドロキシエチル基をいう。また、( $C_{3-7}$ シクロアルキル) オキシカルボニル基とは、前記  $C_{3-7}$ シクロアルキル基を有する環状アルコキシカルボニル基をいい、( $C_{3-7}$ シクロアルキル) オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記 ( $C_{3-7}$ シクロアルキル) オキシカルボニル基で  $O$ -置換されたヒドロキシメチル基をいい、1 - [( $C_{3-7}$ シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基とは、上記 ( $C_{3-7}$ シクロアルキル) オキシカルボニル基で  $O$ -置換された 1 - ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の 4 位又は 6 位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の 4 位又は 6 位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

本発明の前記一般式 (I) で表される含窒素縮合環誘導体は、例えば、下記ヒト

SGLT1又はSGLT2活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用を示した。それ故、本発明の前記一般式(I)で表される含窒素縮合環誘導体は、小腸において優れたSGLT1活性阻害作用を発現し、或いは腎臓において優れたSGLT2活性阻害作用を発現し、血糖値の上昇を顕著に抑制し、若しくは血糖値を顕著に低下させることができる。それ故、本発明の前記一般式(I)で表される含窒素縮合環誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるSGLT1活性並びに腎臓におけるSGLT2活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

また、本発明の化合物は、少なくとも1種の下記薬剤と適宜組み合わせで使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせで使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycation endproducts)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化

酵素阻害薬、*N*-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ (*N*-a  
 c e t y l a t e d -  $\alpha$  - l i n k e d - a c i d - d i p e p t i d a s e) 阻  
 害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来  
 成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDG  
 5 F-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジ  
 ン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (  
 b i m o c l o m o l)、スロデキシド (s u l o d e x i d e)、Y-128、  
 止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フ  
 イブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム  
 10 A: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容  
 体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグ  
 リセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチン  
 パルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ  
 蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トラ  
 15 ンスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、  
 アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテン  
 シン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタ  
 ゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢  
 性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、  
 20 尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組み合わせて使用する場合、  
 本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与  
 経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔  
 をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わ  
 25 せてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わ  
 せた投与形態を含む。

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組み合わせて使用する  
 ことにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることがで

きる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

組み合わせで使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliitazone)、LG-100641、NC-2100、  
10 T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、  
15 DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ / $\gamma$ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-163  
20 3、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ま

しい。

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害薬、国際公開WO02/098893号パンフレット、国際公開WO2004/014932号パンフレット等記載のSGLT1活性阻害薬等の化合物が挙げられる。糖吸収阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコース等の吸収を遅延または阻害することから、  
10 耐糖能異常の処置に更に好ましい。

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、  
20 グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられ、またRO-28-1675等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処  
25 置に好ましく、また膵臓 $\beta$ 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、国際公開WO01/16147号

パンフレット、国際公開WO 01/27128号パンフレット、国際公開WO 01/68660号パンフレット、国際公開WO 01/74834号パンフレット、国際公開WO 01/74835号パンフレット、国際公開WO 02/28872号パンフレット、国際公開WO 02/36602号パンフレット、国際公開WO 02/44192号パンフレット、国際公開WO 02/53573号パンフレット、国際公開WO 03/000712号パンフレット、国際公開WO 03/020737号パンフレット等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとして

は、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処理に好ましい。

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

$\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリザド等が挙げられ、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特には糖尿病性合併症の処置に好ましい。

止瀉薬または瀉下薬としては、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病等に伴う下痢、便秘等の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロール



を低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

5      フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィ  
ブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフ  
10      イブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラ  
ート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラ  
ート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィ  
ブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血  
15      症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ま  
しく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中ト  
リグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテロ  
ーム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

15       $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-5  
8611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、B  
20      RL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355  
、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-3  
77604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D  
-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、  
CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW  
25      -2696、YM178等が挙げられる。 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストは、  
特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグ  
リセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における $\beta_3$ -アドレナ  
リン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥  
満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

25      アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NT  
E-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-7  
3482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-1138  
18、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、

KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104  
127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ（  
avasimibe）、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダ  
シミブ（eldacimibe）、CS-505、CL-283546、YM-1  
5 7E、レシミビデ（lecimibide）、447C88、YM-750、E-  
5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ（eflucimibe  
）等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害  
薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代  
謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転  
10 移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血  
症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロ  
キシニンナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬とし  
ては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、  
15 オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙  
げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシ  
ル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、  
BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720  
、RPR-107393、ER-27856、TAK-475等が挙げられ、ニコ  
20 チン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロ  
ール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレス  
チラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ  
、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8  
921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害  
25 薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-5  
29414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリ  
セリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ  
蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリ

ド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

- 食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT<sub>2c</sub>-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、 $H_3$ -ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCKK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)-ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラ

ジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドプレキシン、メシル酸ブロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 $H_3$ -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリルー水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-1002

40、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- 5 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、B  
10 R-9701等が挙げられる。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、  
15 TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-17  
20 90、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

- 利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロロチアジド、インダパミド、トリパミド、  
25 メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリウムテレノ、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- $\alpha$ 、PNU-80873A、イ

ソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビゴロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプ

ロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズブロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等

5 が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体

10 アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素

15 キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と

20 組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカ

25 ゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬

、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT 2 活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6 - ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダ



ーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、糖吸収阻害薬、SGLT2 活性阻害薬、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第WO 99/10010号パンフレット、国際公開第WO 99/26606号パンフレット、特開2001-2567号公報）も含まれる。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、他の薬剤と組み合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で

、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、他の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、他の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

5

## 実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

### (参考例1)

#### 10 2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸(1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.63g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.21g)、トリエチルアミン(1.76mL)および28%アンモニア水溶液(2mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.5mol/L塩酸、水、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオンアミド(0.26g)を得た。これをメタノール(5mL)に溶解し、10%  
15 パラジウム炭素粉末(30mg)を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮して標記化合物(0.11g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (6H, s), 1.9 (2H, brs), 6.83 (1H, brs), 7.26 (1H, brs)

### (参考例2)

#### 25 4-ブロモ-1H-インダゾール-3-オール

2-ブロモ-6-ニトロトルエン(8g)、炭酸ナトリウム(18.1g)および水(500mL)の混合物に過マンガン酸カリウム(23.4g)を加え、一晩加熱還流した。不溶物を濾去し、濾液をジエチルエーテルで洗浄した。水層に濃塩

酸を加え酸性とし、酢酸エチルで3回抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより2-ブロモ-6-ニトロ安息香酸 (2.78 g) を得た。二塩化錫・二水和物 (9.18 g) を濃塩酸 (30 mL) に溶解し、2-ブロモ-6-ニトロ安息香酸 (2.78 g) を加え80℃で1.5時間攪拌した。不溶物を濾取し、2 mol/L 塩酸で洗浄後、減圧下乾燥した。得られた結晶 (2.05 g) を濃塩酸 (35 mL) に懸濁し、氷冷下亜硝酸ナトリウム (0.79 g) の水 (6 mL) 溶液を加え、20分間攪拌した。反応混合物に二塩化錫・二水和物 (5.78 g) の濃塩酸 (10 mL) 溶液を加え室温で1時間攪拌後、80℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1.27 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

7.18 (1H, dd,  $J=6.3\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 7.2-7.3 (2H, m)

(参考例3)

4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール

4-ブロモ-1H-インダゾール-3-オール (1.27 g)、炭酸カリウム (1.65 g) および2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド (例えば、Liebigs Ann. Chem. 1982, pp. 41-48; J. Org. Chem. 1996, vol. 61, pp. 9541-9545 記載の方法により製造できる) (4.15 g) のアセトニトリル (20 mL) 混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:  $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=5/1~2/1) で精製して標記化合物 (2.04 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.09 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.19 (9H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (2H, m), 5.88

(1H, d, J=7.6Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 8.97 (1H, s)

(実施例1)

4-〔(E)-2-フェニルビニル〕-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール

- 5 4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール (75mg)、スチレン (33mg)、トリエチルアミン (0.073mL)、酢酸パラジウム (II) (2mg) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (6mg) のアセトニトリル (2mL) 混合物をアルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1) で精製して標記化合物 (50mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 0.98 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.19 (9H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=12.5Hz, 5.7Hz), 4.24 (1H, dd, J=12.5Hz, 1.9Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.45-5.6 (2H, m), 5.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.18 (1H, d, J=8.4Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.67 (2H, d, J=7.7Hz), 7.78 (1H, d, J=16.4Hz), 8.89 (1H, s)

(実施例2)

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔(E)-2-(ピリジン-4-イル)ビニル〕-1H-インダゾール  
スチレンの代わりに、4-ビニルピリジンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 0.97 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.19 (9H, s), 4.0-4.05 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=12.7Hz, 5.4Hz), 4.25 (1H, dd, J=12.7Hz, 1.8Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.45-5.6 (2H, m), 5.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.15 (1H, d, J=16.4Hz), 7.26 (1H, d, J=7.7Hz), 7.38 (1H, t, J=7.7Hz), 7.45-7.6 (3H, m), 7.98 (1H, d, J=16.4Hz), 8.6-8.7 (2H, m), 8.97 (1H, s)

(参考例4)

4-エチニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコ  
ピラノシルオキシ)-1H-インダゾール

- 4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコ  
5 ピラノシルオキシ)-1H-インダゾール (0.5 g) のトリエチルアミン (5 mL)  
溶液にトリメチルシリルアセチレン (0.2 mL)、テトラキス(トリフェニ  
ルホスフィン) パラジウム (0) (81 mg) およびヨウ化第一銅 (27 mg) を  
加え、アルゴン雰囲気下 80℃ で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、ジ  
エチルエーテルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を水および飽和食塩水で洗浄後  
10 、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 3/1 ~ 2  
/1) で精製することにより 4-(2-トリメチルシリルエチニル)-3-(2,  
3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-  
インダゾール (0.4 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解  
15 し、テトラ(*n*-ブチル)アンモニウムフルオリド (0.15 g) を加え、室温で  
1時間撹拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出  
した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒  
を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-  
ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 1/1) で精製することにより標記化合物 (0.  
20 33 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.08 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.2 (9H, s), 3.37 (1H, s), 3.95-4.05  
(1H, m), 4.17 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.2Hz), 4.26 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.7Hz),  
5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (2H, m), 5.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23 (1H, dd,  
25 J=4.7Hz, 3.0Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 9.0 (1H, s)

(実施例3)

4-[2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)エチニル]-3-(2, 3,  
4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-イ

# ンダゾール

4-エチニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール (66 mg) のトリエチルアミン (1 mL) 溶液に4-ヨード-2-メチルフェノール (25 mg)、テトラキス(トリ

5 フェニルホスフィン)パラジウム(0) (12 mg) およびヨウ化第一銅 (4 mg) を加え、アルゴン雰囲気下 80℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1~1/1)で精製することにより標記化合物 (47 mg) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.02 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.32 (3H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 4.22 (1H, dd, J=12.3Hz, 1.9Hz), 4.84 (1H, s), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.5 (2H, m), 6.05 (1H, d, J=7.8Hz), 6.8 (1H, d, J=8.3Hz), 7.2-7.35 (3H, m), 7.4 (1H, dd, J=8.3Hz, 1.9Hz), 7.51 (1H, d, J=1.9Hz), 8.97 (1H, s)

15

(実施例4)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-フェニルエチル)-1H-インダゾール

4-[(E)-2-フェニルビニル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール (50 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に10%パラジウム炭素粉末 (25 mg) を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより4-(2-フェニルエチル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール (50 mg

20

25) を得た。これをメタノール (4 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、0.065 mL) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.04 mL) を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=5/1)で精製して標記化合物 (21 mg) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

2.9-3.1 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.66 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.1-7.3 (7H, m)

5 (実施例5)

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)エチル]-1H-インダゾール

4-[(*E*)-2-フェニルビニル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾールの代わりに4-  
10 -[2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)エチニル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾールを用いて実施例4と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  p p m :

2.16 (3H, s), 2.75-2.95 (2H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.72  
15 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 5.65 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $1.7\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.1-7.25 (2H, m)

(実施例6)

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-インダゾール  
20

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(*E*)-2-(ピリジン-4-イル)ビニル]-1H-インダゾール (0.13 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に10%パラジウム炭素粉末 (26 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾  
25 液を減圧下濃縮することにより3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(ピリジン-4-イル)エチル]-1H-インダゾール (0.13 g) を得た。これをメタノール (6 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.12 mL) を加え、50

℃で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸（0.05 mL）を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：3%のトリエチルアミンを含有する塩化メチレン／メタノール＝5／1）で精製して標記化合物（70 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

- 5 3.0-3.15 (2H, m), 3.2-3.35 (1H, m), 3.35-3.6 (5H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.2\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $1.9\text{Hz}$ ), 5.64 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 8.35-8.4 (2H, m)

（参考例5）

4-（4-ブロモフェニル）-2-ブタノン

- 10 4-ブロモアニリン（1.8 g）の濃塩酸（4.5 mL）懸濁液に氷冷下垂硝酸ナトリウム（0.76 g）の水（1.68 mL）溶液を加え、同温で1時間撹拌しジアゾニウム塩を調製した。10%三塩化チタンの塩酸（20-30%）溶液（25 mL）に氷冷下、窒素ガスをバブリングしながら *N,N*-ジメチルホルムアミド（23 mL）を30分かけて滴下した後、メチルビニルケトン（1.28 mL）を
- 15 加えた。ついで反応混合物に上述のジアゾニウム塩を含む混合物を氷冷下加え、1時間撹拌した。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、抽出物を3%炭酸ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製することにより標記化合物（1.27
- 20 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 2.13 (3H, s), 2.7-2.8 (2H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

（参考例6）

- 25 2-ブロモ-3-メトキシカルボニル-4-（2-フェニルエチル）ピリジン
- 4-フェニル-2-ブタノン（1 g）、シアノ酢酸メチル（0.77 g）、酢酸（0.29 mL）、酢酸アンモニウム（0.11 g）およびトルエン（10 mL）の混合物を発生する水分を除去しながら一晩加熱還流した。反応混合物を水中に注



ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製することにより2-シアノ-3-メチル-5-フェニル-2-ペンテン酸メチル（1.35 g）を得た。これにメタノール（10 mL）および*N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（0.95 mL）を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に酢酸（8 mL）および30%臭化水素酸酢酸溶液（5.9 g）を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水（2回）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2回）、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）で精製することにより標記化合物（1.7 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.85-2.95 (4H, m), 3.97 (3H, s), 7.03 (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (3H, m), 8.26 (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ )

（参考例7）

2-ブロモ-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-メトキシカルボニルピリジン

4-フェニル-2-ブタノンの代わりに4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノンを用いて参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.8-2.9 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.75 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 8.25 (1H, d,  $J=5.0\text{Hz}$ )

（参考例8）

2-ブロモ-4-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-3-メトキシカルボニルピリジン

4-フェニル-2-ブタノンの代わりに4-(4-ブロモフェニル)-2-ブタノンを用いて参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.8-2.9 (4H, m), 3.96 (3H, s), 6.95-7.05 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ )

(参考例9)

- 5 4-(2-フェニルエチル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-3-オール

2-ブロモ-3-メトキシカルボニル-4-(2-フェニルエチル)ピリジン (1.42 g)、ヒドラジン-水和物 (0.65 mL) および *N*-メチルピロリドン (10 mL) の混合物を 100°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.74 g) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.9-3.0 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 6.81 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 8.25 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )

- 15 (参考例10)

4-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-3-オール

2-ブロモ-3-メトキシカルボニル-4-(2-フェニルエチル)ピリジンの代わりに2-ブロモ-4-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-3-メトキシカルボニルピリジンを用いて参考例9と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.05 (2H, m), 3.25-3.4 (2H, m), 6.78 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.1-7.2 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.23 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )

(参考例11)

- 25 4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-3-オール

2-ブロモ-3-メトキシカルボニル-4-(2-フェニルエチル)ピリジンの代わりに2-ブロモ-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-メト

キシカルボニルピリジンを用いて参考例 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.8-2.9 (2H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 6.6-6.7 (2H, m), 6.79 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ),  
6.95-7.05 (2H, m), 8.24 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 9.12 (1H, s)

5 (参考例 1 2)

4-〔2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル〕-1*H*-ピラゾロ〔3, 4-  
b〕ピリジン-3-オール

2-ブロモ-4-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕-3-メトキシカル  
10 ルボニルピリジン (1 g) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭  
酸カリウム (0.49 g) およびベンジルブロミド (0.37 mL) を加え、室温  
で三日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出  
物を水 (2 回) および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒  
を減圧下留去した。残渣に *N*-メチルピロリドン (10 mL) およびヒドラジン-  
15 水和物 (0.38 mL) を加え、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を水中に  
注ぎ、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物  
(0.71 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.85-2.95 (2H, m), 3.1-3.25 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.8 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ),  
6.85-6.95 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.5 (4H, m), 8.25  
20 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )

(参考例 1 3)

4-〔2-〔4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル〕エチル〕-1*H*-  
ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-3-オール

ベンジルブロミドの代わりにベンジル3-ブロモプロピルエーテルを用いて参  
25 考例 1 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.9-2.0 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 3.58 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ),  
4.0 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.48 (2H, s), 6.75-6.85 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m),

7.25-7.4 (5H, m), 8.25 (1H, d, J=4.7Hz)

(実施例7)

4-(2-フェニルエチル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

- 5 4-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-オール(0.59g)、炭酸カリウム(0.68g)、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド(1.71g)およびアセトニトリル(10mL)の混合物を50℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水(2回)および飽和食塩水で洗浄後、無
- 10 水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1)で精製することにより標記化合物(0.22g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.18 (9H, s), 2.95-3.1 (2H, m),
- 15 3.15-3.25 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.2Hz), 4.22 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.0Hz), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.05 (1H, d, J=8.3Hz), 6.71 (1H, d, J=4.9Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 8.31 (1H, d, J=4.9Hz), 10.07 (1H, brs)

(実施例8)

- 20 4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

- 4-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-オール  
の代わりに4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラ  
25 ゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-オールを用いて実施例7と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.85-3.05 (2H, m),

3.1-3.3 (2H, m), 3.95-4.0 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=12.5Hz, 5.2Hz), 4.22 (1H, dd, J=12.5Hz, 1.7Hz), 5.05 (2H, s), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.04 (1H, d, J=7.9Hz), 6.7 (1H, d, J=4.8Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.5 (5H, m), 8.3 (1H, d, J=4.8Hz), 9.59 (1H, brs)

5 (参考例 14)

4- {2- [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] エチル} -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- (2-フェニルエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オール  
10 オールの代わりに4- {2- [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] エチル} -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オールを用いて実施例7と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.05-2.15 (2H, m),  
15 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.67 (2H, t, J=6.1Hz), 3.95-4.0 (1H, m),  
4.06 (2H, t, J=6.3Hz), 4.13 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.8Hz), 4.22 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.9Hz), 4.53 (2H, s), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.04 (1H, d, J=7.9Hz),  
6.7 (1H, d, J=4.8Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.25-7.35 (5H, m),  
8.29 (1H, d, J=4.8Hz), 9.6 (1H, s)

20 (実施例 9)

4- [2- (4-ブロモフェニル) エチル] -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- (2-フェニルエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オール  
25 オールの代わりに4- [2- (4-ブロモフェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オールを用いて実施例7と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05 (9H, s), 1.08 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.9-3.1 (2H, m),  
 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 5.2-5.4  
 (2H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.13 (1H, d, J=7.9Hz), 6.85 (1H, d, J=4.8Hz), 7.1-7.2  
 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=4.8Hz)

5 (実施例10)

4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ  
 -*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-ピラゾロ[3, 4  
 -*b*]ピリジン

4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*  
 10 ]ピリジン-3-オール(3.48g)を*N,N*-ジメチルホルムアミド(55m  
 L)に100℃で攪拌し、溶解させた。溶液を室温まで冷却し、炭酸カリウム(3  
 .77g)および2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-α-D-グルコピラ  
 ノシルブロミド(9.48g)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に  
 15 注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水  
 硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ  
 トグラフィー(溶出溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/2~1/1~2/3)  
 で精製することにより標記化合物(2.26g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.18 (9H, s), 2.9-3.0 (2H, m),  
 20 3.1-3.35 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 5.07 (1H, brs), 5.2-5.3  
 (1H, m), 5.35-5.55 (2H, m), 6.01 (1H, d, J=8.0Hz), 6.65-6.75 (3H, m), 6.95-7.05  
 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=4.8Hz), 10.06 (1H, s)

(実施例11)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-フェニルエチル)-1*H*-  
 25 ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン

4-(2-フェニルエチル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル  
 -β-D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン(0.26g)のメタノール(5mL)溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール)

ール溶液、0.067 mL)を加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸(0.04 mL)を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1)で精製することにより標記化合物(91 mg)を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.15 (2H, m), 3.2-3.35 (1H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.2\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.3 (4H, m), 8.27 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )

10 (実施例12)

1-カルバモイルメチル-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン  
4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-  
テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(73 mg)のアセトン(4 mL)溶液に炭酸セシウム(5

15 3,4-b]ピリジン(73 mg)のアセトン(4 mL)溶液に炭酸セシウム(56 mg)、2-ブロモアセトアミド(18 mg)および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=30/1~10/1)で精製することにより4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-1-カルバモイルメチル-3-(2,3,4,6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシル

20 オキシ)-1*H*-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(63 mg)を得た。これをメタノール(4 mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.027 mL)を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取した。結晶をメタノールで洗浄後、減圧下乾燥して4-[2-(

25 4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-1-カルバモイルメチル-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(25 mg)を得た。これにメタノール(1 mL)、テトラヒドロフラン(1 mL)および10%パラジウム炭素粉末(10 mg)を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した

。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物（13mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.0 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.6\text{Hz}$ ), 3.87 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 4.98 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 5.03 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 5.75 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.65-6.7 (2H, m), 6.9 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (2H, m), 8.3 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ )

(実施例13)

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-1-カルボキシメチル-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン  
4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (0.43g) のアセトン (7mL) 溶液に炭酸セシウム (0.33g)、2-ブロモ酢酸メチル (0.072mL) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:  $n$ -ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 3/2) で精製して4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-1-メトキシカルボニルメチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (0.42g) を得た。これをメタノール (10mL) - テトラヒドロフラン (5mL) 混合溶媒に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.3mL) を加え、55℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (15mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に2mol/L塩酸 (17mL) を加え、室温で30分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (0.16g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.9-3.1 (2H, m), 3.15-3.65 (6H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.1\text{Hz}$ ), 3.86 (1H,



dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 5.0–5.15 (4H, m), 5.74 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.85–6.95 (3H, m), 7.15–7.2 (2H, m), 7.25–7.45 (5H, m), 8.29 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ )

(実施例 14)

3 – ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) – 4 – [2 – (4-ヒドロキシフェニル)  
5 ) エチル] – 1 – (*N*, *N*-ジメチルカルバモイルメチル) – 1 *H*-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4 – [2 – (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] – 1 – カルボキシメチル –  
3 – ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) – 1 *H*-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン  
ン (50 mg) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液にジメチルアミン  
10 塩酸塩 (9 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (14 mg)、1-エチル  
– 3 – (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (34 mg) および  
トリエチルアミン (0.049 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を  
水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去  
15 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メ  
タノール = 10/1 ~ 8/1) で精製し、4 – [2 – (4-ベンジルオキシフェニル)  
エチル] – 3 – ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) – 1 – (*N*, *N*-ジメチ  
ルカルバモイルメチル) – 1 *H*-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (27 mg) を  
得た。これをメタノール (4 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (10 m  
20 g) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を  
減圧下留去することにより標記化合物 (20 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85–3.05 (5H, m), 3.1–3.55 (8H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  
5.5Hz), 3.86 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 5.24 (1H, d,  $J=17.0\text{Hz}$ ), 5.28 (1H, d,  
25  $J=17.0\text{Hz}$ ), 5.71 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.65–6.75 (2H, m), 6.88 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ),  
7.0–7.1 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ )

(実施例 15)

3 – ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) – 4 – [2 – (4-ヒドロキシフェニル

) エチル] - 1 - (N-フェニルカルバモイルメチル) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

ジメチルアミン塩酸塩の代わりにアニリンを用いて実施例 1 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.65 (6H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.3\text{Hz}$ ), 3.85 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 5.15 (1H, d,  $J=17.0\text{Hz}$ ), 5.22 (1H, d,  $J=17.0\text{Hz}$ ), 5.76 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (2H, m), 6.91 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 8.31 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ )

10 (実施例 1 6)

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4 - [2 - (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (49mg) のメタノール (4mL) 溶液にナトリウムメトキシド (0.056mL) を加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.033mL) を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製して4 - [2 - (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (25mg) を得た。これをメタノール (4mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (10mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (16mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

25 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.6 (6H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.2\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 5.7 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (2H, m), 6.86 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ )

(参考例 1 5)

1- (2-ベンジルオキシエチル) - 4- (2-フェニルエチル) - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン

4- (2-フェニルエチル) - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン (9.8 mg) のアセトン (4 mL) 溶液に炭酸セシウム (8.7 mg)、ベンジル 2-ブロモエチルエーテル (0.032 mL) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより標記化合物 (0.11 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.02 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.9-3.1 (2H, m), 3.1-3.35 (2H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=12.8Hz, 1.8Hz), 4.45-4.7 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.55 (2H, m), 6.02 (1H, d, J=7.8Hz), 6.66 (1H, d, J=4.8Hz), 7.15-7.4 (10H, m), 8.28 (1H, d, J=4.8Hz) (実施例 17)

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1- (2-ヒドロキシエチル) - 4- (2-フェニルエチル) - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン

4- [2- (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジンの代わりに 1- (2-ベンジルオキシエチル) - 4- (2-フェニルエチル) - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジンを用いて実施例 16 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.95-3.15 (2H, m), 3.2-3.55 (5H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.6Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 3.95 (2H, t, J=5.6Hz), 4.4-4.5 (2H, m), 5.77 (1H, d, J=7.8Hz), 6.86 (1H, d, J=4.9Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.3

(4H, m), 8.28 (1H, d, J=4.9Hz)

(実施例 18)

4- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} -3- (2,  
3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H  
5 -ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- {2- [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] エチル} -3-  
(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)  
-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (0.4 g) をテトラヒドロフラン (6  
mL) -メタノール (6 mL) 混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (1  
10 60 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を  
減圧下濃縮することにより標記化合物 (0.36 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.0-2.1 (2H, m),  
2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m),  
15 4.05-4.25 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.04 (1H, d, J=7.9Hz),  
6.71 (1H, d, J=4.7Hz), 6.8-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 8.31 (1H, d,  
J=4.7Hz), 9.77 (1H, s)

(実施例 19)

4- {2- (4- {3- [1-カルバモイル-1- (メチル) エチルアミノ] プロ  
20 ポキシ} フェニル) エチル} -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-  
ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} -3- (2,  
, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1  
H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (0.22 g) およびトリエチルアミン (0  
25 .056 mL) の塩化メチレン (4 mL) 溶液に氷冷下メタンスルホンクロリド  
(0.025 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジ  
エチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより 4- {2- [4- (3-メタ

- ンスルホニルオキシプロポキシ) フェニル] エチル} - 3 - (2, 3, 4, 6-テ  
トラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*-ピラゾロ [3  
, 4-*b*] ピリジンを得た。これをアセトニトリル (3 mL) - エタノール (3 mL)  
混合溶媒に溶解し、2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド (0.14 g)  
5 および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、60℃で三日間攪拌した。反応混合物を  
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食  
塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/  
1~10/1) で精製して4- [2- (4- {3- [1-カルバモイル-1- (メ  
10 チル) エチルアミノ] プロポキシ} フェニル) エチル] - 3 - (2, 3, 4, 6-  
テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*-ピラゾロ [3  
, 4-*b*] ピリジン (0.12 g) を得た。これをメタノール (6 mL) に溶解  
し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.077 mL) を加え、5  
0℃で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.034 mL) を加え、減圧下濃縮し  
15 た。残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製  
して標記化合物 (62 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

- 1.37 (6H, s), 1.9-2.05 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.1Hz), 2.9-3.05 (2H, m),  
3.15-3.65 (6H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.0Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.1Hz,  
20 2.0Hz), 4.04 (2H, t, J=6.0Hz), 5.71 (1H, d, J=7.8Hz), 6.8-6.9 (3H, m), 7.1-7.2  
(2H, m), 8.26 (1H, d, J=5.0Hz)

(実施例20)

- 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [2- (4- {3- [4- (2-  
ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] プロポキシ} フェニル) エチル] - 1  
25 *H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン

2-アミノ-2-メチルプロピオンアミドの代わりに1- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンを  
用いて実施例19と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.9-2.05 (2H, m), 2.4-3.05 (14H, m), 3.15-3.65 (6H, m), 3.65-3.75 (3H, m),  
3.88 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.0Hz), 4.0 (2H, t, J=6.0Hz), 5.7 (1H, d, J=8.1Hz),  
6.75-6.9 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=4.6Hz)

(実施例 2 1)

- 5 4- (2- {4- [(E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル] フェニル} エチル) -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン
- 4- {2- (4-ブromoフェニル) エチル} -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (0.27 g)、3-ブテン酸 (56 mg)、トリエチルアミン (0.23 mL)、酢酸パラジウム (II) (7 mg) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (20 mg) のアセトニトリル (5 mL) 混合物をアルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を1 mol/L 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製して標記化合物 (0.19 g) を得た。
- 15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 1.05 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 3.0-3.1 (2H, m),  
20 3.15-3.35 (4H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=12.5Hz, 1.9Hz), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.03 (1H, d, J=7.8Hz), 6.2-6.3 (1H, m), 6.47 (1H, d, J=15.9Hz), 6.56 (1H, d, J=4.8Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.2-7.25 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=4.8Hz)

(実施例 2 2)

- 25 3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- {2- (4- {3- [(S)-2-ヒドロキシー-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) エチル} -1 H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン
- 4- (2- {4- [(E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル] フェニル} エ

チル) - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノ  
 シルオキシ) - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン (0.19 g) の*N,N*-  
 ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に (S) - 2-アミノ-1-プロパノール (5  
 5 2 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (94 mg)、1-エチル-3-  
 (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.13 g) およびトリ  
 エチルアミン (0.03 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に  
 注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水  
 および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留  
 去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/  
 10 メタノール = 30/1) で精製し、4- [2- (4- { (E) - 3- [ (S) - 2-  
 -ヒドロキシ-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロパー-1-エニル} フェニ  
 ル) エチル] - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコ  
 ピラノシルオキシ) - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン (78 mg) を得た。  
 得られた化合物 (60 mg) をメタノール (1.3 mL) に溶解し、10%パラ  
 15 ジウム炭素粉末 (6 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を  
 濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して4- [2- (4- { 3- [ (S) - 2-ヒド  
 ロキシ-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) エチル] - 3  
 - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)  
 - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン (58 mg) を得た。これをメタノー  
 20 ル (1 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.03  
 mL) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.07 mL) を加え  
 、減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノ  
 ール) で精製して標記化合物 (26 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

25 1.12 (3H, d, J=6.7Hz), 1.85-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz), 2.59 (2H,  
 t, J=7.7Hz), 2.9-3.1 (2H, m), 3.15-3.3 (1H, m), 3.3-3.65 (7H, m), 3.71 (1H,  
 dd, J=12.1Hz, 5.2Hz), 3.85-4.0 (2H, m), 5.72 (1H, d, J=7.8Hz), 6.87 (1H, d,  
 J=4.9Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=4.9Hz)

## (実施例 2 3)

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン

- 5 4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン (1.6 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.44 mL) およびピバロイルクロリド (0.31 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより標記化合物 (1.76 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

- 15 1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.35 (9H, s), 2.9-3.1 (2H, m), 3.15-3.35 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J=12.6Hz, 1.7Hz), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.06 (1H, d, J=7.9Hz), 6.7 (1H, d, J=4.8Hz), 6.95-7.0 (2H, m), 7.15-7.2 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=4.8Hz), 10.3 (1H, s)

## 20 (実施例 2 4)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-イソプロピル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン

- 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ  
25 [3, 4-*b*]ピリジン (84 mg) のアセトン (1.5 mL) 溶液に炭酸セシウム (0.11 g) および2-ヨードプロパン (0.03 mL) を加え、室温で二日間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1) で精製して1-イソプロピル-3-(



2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-  
 4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3, 4-  
 -b]ピリジン(61mg)を得た。これをメタノール(2mL)に溶解し、ナト  
 リウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.04mL)を加え、60℃で一晩  
 5 攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留  
 水、溶出溶媒:メタノール)で精製して標記化合物(26mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.48 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 3.4-3.65 (4H, m),  
 3.7 (1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $5.0\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 5.05-5.2 (1H, m), 5.78 (1H,  
 10 d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (2H, m), 6.83 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (2H, m), 8.25  
 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ )

(実施例25)

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)  
 )エチル]-1-(2-メトキシエチル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジ  
 15 ン

2-ヨードプロパンの代わりに1-ブロモ-2-メトキシエタンを用いて実施  
 例24と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.4 (5H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  
 20 5.2Hz), 3.81 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.87 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 4.4-4.55 (2H,  
 m), 5.75 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (2H, m), 6.84 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 7.0-7.1  
 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ )

(実施例26)

1-ベンジル-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒド  
 25 ロキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

2-ヨードプロパンの代わりにベンジルブロミドを用いて実施例24と同様の  
 方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=15.7Hz), 5.57 (1H, d, J=15.7Hz), 5.73 (1H, d, J=7.9Hz), 6.6-6.7 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=4.9Hz), 7.0-7.3 (7H, m), 8.3 (1H, d, J=4.9Hz)

(実施例 27)

- 5 3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

2-ヨードプロパンの代わりに1-ブロモ-2-フェニルエタンを用いて実施例 24 と同様の方法で標記化合物を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.0 (2H, m), 3.1-3.25 (3H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.74 (1H, dd, J=12.2Hz, 4.8Hz), 3.89 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 4.45-4.6 (2H, m), 5.75 (1H, d, J=7.5Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=4.9Hz), 7.1-7.25 (7H, m), 8.18 (1H, d, J=4.9Hz)

- 15 (実施例 28)

1-(3-カルボキシプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

- ベンジルアルコール (1 mL) およびトリエチルアミン (2.69 mL) の塩化  
 20 メチレン (15 mL) 溶液に氷冷下 4-ブロモ酪酸クロリド (1.68 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を1 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=8/1  
 25 ) で精製することにより4-ブロモ酪酸ベンジル (2.45 g) を得た。3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (0.17 g) のアセトン (3 mL) 溶液に炭酸セシウム (0.16

g)、4-ブロモ酪酸ベンジル(0.1 g)および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で二日間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~3/1)で精製することにより1-(3-ベンジルオキシカルボニルプロピル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン(0.14 g)を得た。これをテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(50 mg)を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/2~塩化メチレン/メタノール=15/1)で精製することにより標記化合物(95 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.35 (9H, s), 2.15-2.3 (2H, m), 2.3-2.45 (2H, m), 2.8-3.4 (4H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=12.2 Hz, 1.7 Hz), 4.35-4.55 (2H, m), 5.2-5.35 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.7 (1H, d, J=4.9 Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=4.9 Hz)

(実施例29)

1-(3-カルバモイルプロピル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン

1-(3-カルボキシプロピル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン(95 mg)の*N,N*-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液にジ*tert*-ブチルジカーボネート(90 mg)、ピリジン(0.033 mL)および炭酸水素アンモニウム(33 mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩

水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝1／2～塩化メチレン／メタノール＝15／1）で精製して1-（3-カルバモイルプロピル）-3-（2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-4-〔2-（4-ピバロイルオキシフェニル）エチル〕-1*H*-ピラゾロ〔3, 4-*b*〕ピリジン（80 mg）を得た。これをメタノール（2 mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（0.05 mL）を加え、60℃で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸（0.025 mL）を加え減圧下濃縮後、残渣を飽和炭酸カリウム水溶液に溶解し、ODS固相抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝5／1～3／1）でさらに精製することにより標記化合物（23 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.05-2.3 (4H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m),  
 3.7 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.7Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.0Hz), 4.3-4.45 (2H, m), 5.76 (1H, d, J=8.0Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=4.8Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=4.8Hz)

（実施例30）

1-（3-ヒドロキシプロピル）-3-（2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-4-〔2-（4-ピバロイルオキシフェニル）エチル〕-1*H*-ピラゾロ〔3, 4-*b*〕ピリジン

3-（2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-4-〔2-（4-ピバロイルオキシフェニル）エチル〕-1*H*-ピラゾロ〔3, 4-*b*〕ピリジン（1 g）のアセトン（10 mL）溶液に炭酸セシウム（0.78 g）、ベンジル3-ブロモプロピルエーテル（0.32 mL）および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で二日間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～2／1）で精製することにより1-（3-ベンジルオキシプロピル）-3-（2, 3, 4,

6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン(0.77g)を得た。これをメタノール(10mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(0.25g)を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2)で精製することにより標記化合物(0.54g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.03 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.9-2.1 (2H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.1-3.35 (2H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.24 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ ,  $1.7\text{Hz}$ ), 4.49 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.03 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.95-7.0 (2H, m), 7.15-7.2 (2H, m), 8.26 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )

#### 15 (実施例31)

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン

1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(2,3,4,6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン(40mg)のメタノール(2mL)溶液にナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.04mL)を加え、60℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製することにより標記化合物(18mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.0-2.1 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.65 (6H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.0\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,

2.0Hz), 4.43 (2H, t, J=6.8Hz), 5.74 (1H, d, J=7.7Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=4.8Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=4.8Hz)

(実施例 3 2)

1- (3-アミノプロピル) - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-  
5  $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [2- (4-ピバロイルオキシフェニル)  
エチル] - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン

1- (3-ヒドロキシプロピル) - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロ  
イル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [2- (4-ピバロイルオキシフ  
ェニル) エチル] - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン (0.49 g) および  
10 トリエチルアミン (0.11 mL) の塩化メチレン (5 mL) 溶液にメタンスルホ  
ニルクロリド (0.051 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を  
0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食  
塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して1- (3-メ  
タンスルホニルオキシプロピル) - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイ  
15 ル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [2- (4-ピバロイルオキシフェ  
ニル) エチル] - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン (0.53 g) を得た。  
得られた1- (3-メタンスルホニルオキシプロピル) - 3- (2, 3, 4, 6-  
テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4- [2- (4-  
ピバロイルオキシフェニル) エチル] - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン (  
20 0.16 g) の*N,N*-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にアジ化ナトリウム  
(16 mg) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸  
エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで  
乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶  
出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製して1- (3-アジドプロピ  
25 ル) - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシ  
ルオキシ) - 4- [2- (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル] - 1*H*-ピラ  
ゾロ [3, 4-*b*] ピリジン (94 mg) を得た。これをテトラヒドロフラン (3  
mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (30 mg) を加え、水素雰囲気下室

温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.03 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.9-2.05  
 5 (2H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 2.85-3.1 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.13 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $4.7\text{Hz}$ ), 4.22 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 4.3-4.55 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.06 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.95-7.0 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )

10 (実施例 33)

1 - (3-アミノプロピル) - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

15 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [2 - (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジンの代わりに 1 - (3-アミノプロピル) - 3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [2 - (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル] - 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジンを用いて実施例 31 と同様の方法で標記  
 20 化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.95-2.1 (2H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.7  
 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.89 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 4.35-4.5 (2H, m),  
 5.73 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (2H, m), 6.86 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (2H,  
 25 m), 8.29 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ )

(実施例 34)

1 - [3 - (2-アミノアセチルアミノ) プロピル] - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [2 - (4-ヒドロキシフェニル) エチル] - 1H-ピラゾ

ロ〔3, 4-b〕ピリジン

- 1- (3-アミノプロピル) - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4-〔2- (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル〕 - 1 H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン (60 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸 (17 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (11 mg)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (26 mg) およびトリエチルアミン (0.037 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2~1/5) で精製し、1-〔3-〔2- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) アセチルアミノ〕プロピル〕 - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4-〔2- (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル〕 - 1 H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン (48 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより1-〔3- (2-アミノアセチルアミノ) プロピル〕 - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4-〔2- (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル〕 - 1 H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン (39 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.02 mL) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) および逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20×50 mm, 流速30 mL/分リニアグラジェント, 水/メタノール=90/10~10/90) で順次精製することにより標記化合物 (6 mg) を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

2.0-2.15 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.4 (6H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.7 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.3-4.45 (2H, m), 5.75 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (2H, m), 8.29 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ )

(実施例 35)

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

- 10 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (75mg) のテトラヒドロフラン (0.5mL) 溶液に 2-ジメチルアミノエタノール (9mg)、トリフェニルホスフィン (26mg) およびアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液、0.059mL) を加え
- 15 、室温で3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=15/1) で精製して1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (79mg) を得た。これをメタノール (2
- 20 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.04mL) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=5/1~1/1) で精製することにより標記化合物 (16mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

- 25 2.3 (6H, s), 2.8-3.05 (4H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 3.86 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 4.47 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.75 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (2H, m), 6.84 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (2H, m), 8.29 (1H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ )

(実施例 36)

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

- 5 2-ジメチルアミノエタノールの代わりに4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンを用いて実施例 35 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

- 2.45-2.6 (4H, m), 2.8-3.05 (4H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m),  
3.4-3.65 (8H, m), 3.7 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.2\text{Hz}$ ), 3.87 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $1.9\text{Hz}$ ),  
10 4.48 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.74 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (2H, m), 6.83 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (2H, m), 8.27 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ )

(実施例 37)

- 4-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-  
15  $\text{O}$ -ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

- ベンジルブロミドの代わりにヨウ化メチルを用いて参考例 12 と同様の方法で  
4-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3, 4-b]ピ  
リジン-3-オールを得、ついで4-(2-フェニルエチル)-1*H*-ピラゾロ[  
3, 4-b]ピリジン-3-オールの代わりにこれを用いて実施例 7 と同様の方法  
20 で標記化合物を得た。

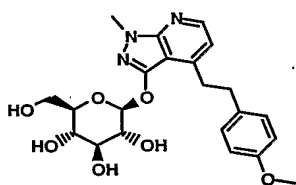
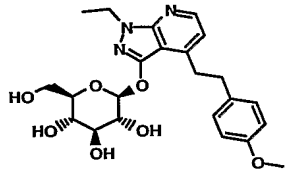
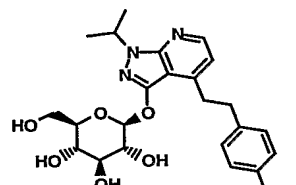
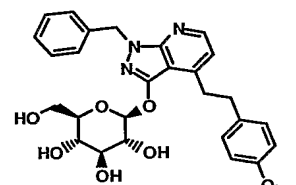
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.04 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.85-3.05 (2H, m),  
3.1-3.3 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 5.2-5.3  
(1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.04 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.7 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ),  
25 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 8.3 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 9.76 (1H, s)

(実施例 38~41)

対応する原料物質を用いて実施例 24 と同様の方法で表 1 に記載の化合物を得た。

[表 1]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例38		2.9-3.05 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$ , $5.2\text{Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.88 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$ , $2.2\text{Hz}$ ), 3.93 (3H, s), 5.72 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.75-6.9 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 8.29 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$ )
実施例39		1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.9-3.05 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$ , $5.4\text{Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.87 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}$ , $2.1\text{Hz}$ ), 4.3-4.45 (2H, m), 5.75 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.75-6.9 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 8.28 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$ )
実施例40		1.48 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.7 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $5.2\text{Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.86 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $2.0\text{Hz}$ ), 5.05-5.15 (1H, m), 5.79 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 8.26 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$ )
実施例41		2.9-3.05 (2H, m), 3.1-3.6 (6H, m), 3.7 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $4.7\text{Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.83 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $2.2\text{Hz}$ ), 5.48 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$ ), 5.57 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$ ), 5.74 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.88 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.1-7.3 (7H, m), 8.3 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$ )

(実施例 4 2)

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

ベンジル 3-ブロモプロピルエーテルの代わりにベンジル 2-ブromoエチルエーテルを用いて実施例 30 と同様の方法で 1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]

ピリジンを得、ついで1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジンの代わりにこれを用いて実施例31と同様の方法で標記化合物を得た。

5 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.5Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.2Hz, 1.9Hz), 3.95 (2H, t, J=5.7Hz), 4.35-4.5 (2H, m), 5.76 (1H, d, J=7.8Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=4.9Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=4.9Hz)

10 (実施例43)

1-[*N*-(エトキシカルボニルメチル)カルバモイルメチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン

ジメチルアミン塩酸塩の代わりに2-アミノ酢酸エチル塩酸塩を用いて実施例

15 14と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.24 (3H, t, J=7.2Hz), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.4Hz), 3.87 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 3.94 (2H, s), 4.16 (2H, q, J=7.2Hz), 5.05 (1H, d, J=17.0Hz), 5.09 (1H, d, J=17.0Hz), 5.77 (1H, d, J=7.9Hz),  
20 6.65-6.75 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=4.7Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=4.7Hz)

(参考例16)

4-ブロモ-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ピバロイルオキシエチル)-1*H*-インダゾール

25 2-ブロモエタノール(0.36mL)およびピリジン(0.61mL)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に氷冷下ピバロイルクロリド(0.62mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和

食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去してピバリン酸  
 (2-ブロモエチル) (1.04 g) を得た。4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-  
 テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾ  
 ール (0.93 g)、ピバリン酸 (2-ブロモエチル) (0.82 g)、炭酸セシウ  
 5 ム (1.27 g) およびヨウ化ナトリウム (0.2 g) の*N,N*-ジメチルホルム  
 アミド (10 mL) 混合物を 65℃ で 6 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、  
 ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナ  
 トリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
 フィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 ~ 3/1) で精製して標記  
 10 化合物 (0.73 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.02 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.2 (9H, s), 3.95-4.05  
 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.0Hz), 4.26 (1H, dd, J=12.3Hz, 1.6Hz),  
 4.3-4.5 (4H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (2H, m), 5.88 (1H, d, J=7.5Hz),  
 15 7.1-7.25 (3H, m)

(参考例 17)

4-ブロモ-1-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-  
 β-D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール

ピバリン酸 (2-ブロモエチル) の代わりにヨウ化イソプロピルを用いて参考例  
 20 16 と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.06 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.4-1.55 (6H, m),  
 3.95-4.05 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=12.5Hz, 5.0Hz), 4.24 (1H, dd, J=12.5Hz,  
 1.7Hz), 4.55-4.7 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (2H, m), 5.9-6.0 (1H,  
 25 m), 7.05-7.25 (3H, m)

(参考例 18)

1-(2-ベンジルオキシエチル)-4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-テトラ  
 -O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール

ピバリン酸(2-ブロモエチル)の代わりにベンジル2-ブロモエチルエーテルを用いて参考例16と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.07 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.19 (9H, s), 3.75-3.9 (2H, m),  
 5 3.9-4.0 (1H, m), 4.13 (1H, dd,  $J=12.6\text{Hz}$ ,  $5.0\text{Hz}$ ), 4.23 (1H, dd,  $J=12.6\text{Hz}$ ,  $1.7\text{Hz}$ ),  
 4.25-4.5 (4H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (2H, m), 5.85 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
 7.05-7.35 (8H, m)

(参考例19)

4-エチニル-1-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール  
 10

4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾールの代わりに4-ブロモ-1-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾールを用いて参考例4と同様の方法で標記化合物を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.06 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.2 (9H, s), 1.45-1.55 (6H, m), 3.33  
 (1H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $5.1\text{Hz}$ ), 4.24 (1H, dd,  
 $J=12.5\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 4.6-4.7 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (2H, m),  
 5.9-5.95 (1H, m), 7.15 (1H, dd,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 7.2-7.3 (2H, m)

20 (実施例44~53)

対応する原料物質を用いて実施例3および実施例4と同様の方法で表2~3に記載の化合物を得た。なお実施例51および52は実施例4に記載の接触還元操作を実施していない。

[表 2]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例44		1.47 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.75-3.0 (2H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$ , 5.2Hz), 3.86 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$ , 1.9Hz), 4.7-4.8 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.65-6.8 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m)
実施例45		1.47 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.8-3.0 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , 5.0Hz), 3.87 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , 2.0Hz), 4.7-4.8 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.55-6.65 (1H, m), 6.7-6.8 (3H, m), 7.05-7.1 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m)
実施例46		1.47 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.8-3.05 (2H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$ , 5.3Hz), 3.76 (3H, s), 3.86 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$ , 1.9Hz), 4.7-4.8 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.7-6.85 (3H, m), 7.15-7.25 (4H, m)
実施例47		1.48 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.7 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , 5.4Hz), 3.76 (3H, s), 3.86 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , 2.1Hz), 4.7-4.8 (1H, m), 5.77 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.65-6.9 (4H, m), 7.1-7.25 (3H, m)
実施例48		1.48 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.29 (3H, s), 2.85-3.1 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$ , 5.5Hz), 3.86 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$ , 2.2Hz), 4.7-4.8 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.7-6.8 (1H, m), 7.0-7.35 (6H, m)

[表 3]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例49		1.48 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.31 (3H, s), 2.85-3.1 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.7 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$ , $5.3\text{Hz}$ ), 3.86 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$ , $1.8\text{Hz}$ ), 4.7-4.8 (1H, m), 5.78 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.7-6.8 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.35 (5H, m)
実施例50		2.8-3.0 (2H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$ , $5.5\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$ , $2.0\text{Hz}$ ), 5.64 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.65-6.8 (3H, m), 7.05-7.1 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$ , $6.8\text{Hz}$ )
実施例51		1.45-1.55 (6H, m), 3.4-3.6 (3H, m), 3.6-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.83 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$ , $1.4\text{Hz}$ ), 4.75-4.9 (1H, m), 5.81 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.45-7.5 (2H, m)
実施例52		1.45-1.55 (6H, m), 3.4-3.6 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.72 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $4.9\text{Hz}$ ), 3.84 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $1.9\text{Hz}$ ), 4.75-4.9 (1H, m), 5.81 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (1H, m), 7.0-7.05 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4-7.5 (1H, m)
実施例53		1.45-1.5 (6H, m), 2.16 (3H, s), 2.75-2.95 (2H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.7 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $5.3\text{Hz}$ ), 3.86 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $2.3\text{Hz}$ ), 4.7-4.8 (1H, m), 5.76 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$ , $1.8\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$ , $1.8\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.15-7.25 (2H, m)

(参考例 20)

1 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) - 4 - ビニルベンゼン



- 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1 g)、ベンジル 3-ブロモプロピルエーテル (1.88 g)、炭酸セシウム (3.2 g) および触媒量のヨウ化ナトリウムの *N,N*-ジメチルホルムアミド (15 mL) 混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸  
5 マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して 4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)ベンズアルデヒド (2.21 g) を得た。メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.92 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 懸濁液に冰冷下 *n*-ブチルリチウム (2.71 mol/L *n*-ヘキサン溶液、3.02 mL) を加え、5 分間攪拌した。反応混合物に 4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)ベンズアルデ  
10 ヒド (2.21 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製して標記化合物 (1.4 g) を得  
15 た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.05-2.15 (2H, m), 3.6-3.7 (2H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.05-5.2 (1H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.6-6.75 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.25-7.4 (7H, m)

20 (参考例 21)

1-ベンジルオキシ-4-ビニルベンゼン

ベンジル 3-ブロモプロピルエーテルの代わりにベンジルブロミドを用いて参考例 20 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 25 5.07 (2H, s), 5.1-5.15 (1H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.66 (1H, dd,  $J=17.6\text{Hz}$ , 10.5Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.3-7.45 (7H, m)

(参考例 22)

1-ベンジルオキシ-3-ビニルベンゼン

4-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに3-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、ベンジル3-ブロモプロピルエーテルの代わりにベンジルブロミドを用いて参考例20と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

5 5.08 (2H, s), 5.2-5.3 (1H, m), 5.7-5.8 (1H, m), 6.68 (1H, dd,  $J=17.5\text{Hz}$ ,  $11.0\text{Hz}$ ),  
6.85-6.9 (1H, m), 7.0-7.05 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.5 (5H, m)

(実施例54)

4-[(*E*)-2-(4-ベンジルオキシフェニル)ビニル]-3-(2, 3, 4,  
6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダ  
10 ゴール

スチレンの代わりに1-ベンジルオキシ-4-ビニルベンゼンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

0.99 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.19 (9H, s), 3.95-4.05 (1H, m),  
15 4.16 (1H, dd,  $J=12.6\text{Hz}$ ,  $4.9\text{Hz}$ ), 4.24 (1H, dd,  $J=12.6\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 5.13 (2H, s),  
5.25-5.35 (1H, m), 5.45-5.6 (2H, m), 5.95 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.0-7.5 (11H, m),  
7.55-7.7 (3H, m), 8.91 (1H, s)

(実施例55)

1-カルバモイルメチル-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-  
20 (4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1*H*-インダゴール

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-(2, 3, 4, 6-  
テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-ピラゾロ  
[3, 4-*b*]ピリジンの代わりに4-[(*E*)-2-(4-ベンジルオキシフェ  
ニル)ビニル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グル  
25 コピラノシルオキシ)-1*H*-インダゴールを用いて実施例12と同様の方法で標  
記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

2.8-3.0 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,

5.7Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.4Hz), 4.8-4.95 (2H, m), 5.74 (1H, d, J=7.9Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=7.1Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=8.3Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.3Hz, 7.1Hz)

(実施例 56)

5 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール

1-(2-ベンジルオキシエチル)-4-ブロモ-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール  
 10 (0.85g)、1-ベンジルオキシ-3-ビニルベンゼン(0.32g)、トリエチルアミン(2mL)、酢酸パラジウム(II)(11mg)およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(30mg)のアセトニトリル(8mL)混合物をアルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、ジエチルエーテルで希釈し、30分間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣  
 15 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~3/1)で精製して1-(2-ベンジルオキシエチル)-4-[(E)-2-(3-ベンジルオキシフェニル)ビニル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール(0.92g)を得た。これを酢酸エチル(10mL)に溶解し、10%パラジウム炭素  
 20 粉末(0.3g)を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製して標記化合物(0.68g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 1.05-1.2 (36H, m), 2.65-2.85 (1H, m), 2.95-3.2 (2H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.0-4.2 (4H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.6 (2H, m), 6.04 (1H, d, J=8.6Hz), 6.7-6.95 (4H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m)

## (実施例 5 7)

1- (2-ヒドロキシエチル) - 4- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル]  
 - 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*-インダゾール

- 5 1-ベンジルオキシ-3-ビニルベンゼンの代わりに1-ベンジルオキシ-4-  
 -ビニルベンゼンを用いて実施例 5 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

- 1.05 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.8-3.0 (2H, m),  
 3.05-3.15 (1H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 3.9-4.1 (3H, m), 4.1-4.3 (4H, m), 4.74  
 10 (1H, brs), 5.25-5.35 (1H, m), 5.35-5.55 (2H, m), 5.97 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ),  
 6.65-6.8 (3H, m), 7.0-7.1 (3H, m), 7.15-7.25 (1H, m)

## (実施例 5 8)

- 4- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} - 3- (2,  
 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*  
 15 -インダゾール

- 1- (2-ベンジルオキシエチル) - 4-ブromo-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-  
 ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*-インダゾールの  
 代わりに4-ブromo-3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-  
 グルコピラノシルオキシ) - 1 *H*-インダゾールを用い、1-ベンジルオキシ-3-  
 20 -ビニルベンゼンの代わりに1- (3-ベンジルオキシプロポキシ) - 4-ビニル  
 ベンゼンを用いて実施例 5 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

- 1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.89 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ),  
 2.0-2.1 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 3.85-3.9  
 25 (2H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.05-4.15 (3H, m), 4.21 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ),  
 5.25-5.3 (1H, m), 5.4-5.5 (2H, m), 6.04 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.7 (1H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ),  
 6.8-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.2 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $6.9\text{Hz}$ ), 8.91 (1H,  
 s)

## (実施例 59)

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -1- (2-ヒドロキシエチル) -4-  
[2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -1 H-インダゾール

1- (2-ヒドロキシエチル) -4- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル]  
5 -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオ  
キシ) -1 H-インダゾール (0.31 g) のメタノール (6 mL) 溶液に水 (0.  
6 mL) および水酸化リチウム一水和物 (0.16 g) を加え、室温で8時間攪拌  
した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を水に溶解し酢酸 (0.45 mL) を加え  
ODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製して標記化  
10 合物 (0.14 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.8-3.0 (2H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.0Hz,  
5.6Hz), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, J=5.6Hz), 5.72 (1H, d, J=7.9Hz),  
6.65-6.75 (2H, m), 6.76 (1H, dd, J=5.4Hz, 2.7Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.3  
15 (2H, m)

## (実施例 60)

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- {2- [4- (3-ヒドロキシプロ  
ロボキシ) フェニル] エチル} -1 H-インダゾール

1- (2-ヒドロキシエチル) -4- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル]  
20 -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオ  
キシ) -1 H-インダゾールの代わりに4- {2- [4- (3-ヒドロキシプロボ  
キシ) フェニル] エチル} -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β  
-D-グルコピラノシルオキシ) -1 H-インダゾールを用いて実施例 59 と同様  
の方法で標記化合物を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.9-2.0 (2H, m), 2.8-3.05 (2H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m),  
3.65-3.8 (3H, m), 3.88 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.1Hz), 4.04 (2H, t, J=6.4Hz), 5.65  
(1H, d, J=7.8Hz), 6.7-6.85 (3H, m), 7.1-7.25 (4H, m)

## (実施例 6 1)

4- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -1- (2-ピバロイルオキシエチル) -1 *H*-インダゾール

- 5     1- (2-ヒドロキシエチル) -4- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -1 *H*-インダゾール (2 g)、炭酸セシウム (1. 64 g) およびヨウ化ナトリウム (0. 38 g) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) 混合物にベンジル 3-ブロモプロピルエーテル (0. 86 g) を加え室温で一晩攪拌した。
- 10    反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレン (15 mL) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (1. 22 mL) およびピバロイルクロリド (0. 93 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0. 5 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水、飽和
- 15    炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製して 4- {2- [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] エチル} -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -1- (2-ピバロイルオキシエチル) -1 *H*-インダゾール (2. 11 g) を得た。これを酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0. 5 g) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 1/1) で精製して標記化合物 (1. 59 g) を得た。
- 20

25    <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

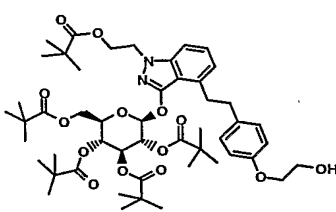
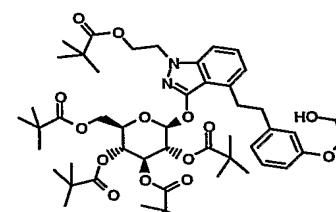
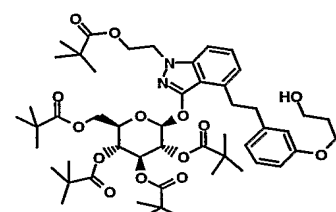
1.02 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.0-2.1 (2H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 2.9-3.0 (1H, m), 3.0-3.15 (1H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.05-4.2 (3H, m), 4.21 (1H, dd, J=12.4Hz,

1.6Hz), 4.3-4.5 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.55 (2H, m), 6.05 (1H, d, J=7.8Hz), 6.64 (1H, d, J=6.9Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (3H, m), 7.15-7.2 (1H, m)

(実施例 6 2 ~ 6 4)

- 5 対応する原料物質を用いて実施例 6 1 と同様の方法で表 4 に記載の化合物を得た。

[表 4]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm:
実施例62		1.02 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.8-2.9 (1H, m), 2.9-3.0 (1H, m), 3.0-3.15 (1H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 3.9-4.0 (3H, m), 4.05-4.2 (3H, m), 4.21 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$ , $1.7\text{Hz}$ ), 4.3-4.5 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.55 (2H, m), 6.05 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.15-7.2 (1H, m)
実施例63		1.0-1.05 (18H, m), 1.1 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.2-3.35 (1H, m), 3.9-4.0 (3H, m), 4.1-4.2 (3H, m), 4.21 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$ , $1.6\text{Hz}$ ), 4.3-4.5 (4H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.06 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.7-6.85 (3H, m), 6.85-6.95 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m)
実施例64		1.02 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.11 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.0-2.1 (2H, m), 2.75-2.9 (1H, m), 2.9-3.15 (2H, m), 3.2-3.35 (1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.05-4.2 (3H, m), 4.22 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$ , $1.7\text{Hz}$ ), 4.3-4.5 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.55 (2H, m), 6.06 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.65-6.9 (4H, m), 7.05-7.1 (1H, m), 7.15-7.25 (2H, m)

(実施例65)

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]-1H-インダゾール

4-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1-



- (2-ピバロイルオキシエチル)-1*H*-インダゾール (1.59 g) およびトリ  
エチルアミン (0.35 mL) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にメタンスルホニ  
ルクロリド (0.16 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5  
mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食  
5 塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して4-{2-[4-  
(3-メタンスルホニルオキシプロポキシ)フェニル]エチル}-3-(2,3,  
4,6-テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-  
ピバロイルオキシエチル)-1*H*-インダゾール (1.67 g) を得た。得られ  
た化合物 (0.52 g) をアセトニトリル (2.5 mL)-エタノール (2.5 mL)  
10 L) 混合溶媒に溶解し、2-アミノ-1,3-プロパンジオール (0.12 g) お  
よびヨウ化ナトリウム (77 mg) を加え、75℃で24時間攪拌した。反応混合  
物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸  
ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ  
フィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1~10/1~8/1) で  
15 精製して4-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エ  
チルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-  
*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ピバロイルオキ  
シエチル)-1*H*-インダゾール (0.36 g) を得た。これをメタノール (6 mL)  
に溶解し、水酸化リチウム一水和物 (75 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。  
20 反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶  
媒: メタノール) で精製して標記化合物 (0.21 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

- 1.9-2.05 (2H, m), 2.7-3.05 (5H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m),  
3.8-3.95 (3H, m), 4.05 (2H, t, J=6.0Hz), 4.3 (2H, t, J=5.4Hz), 5.72 (1H, d,  
25 J=7.8Hz), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (4H, m)

(実施例66~87)

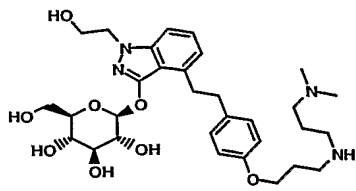
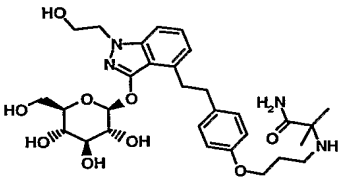
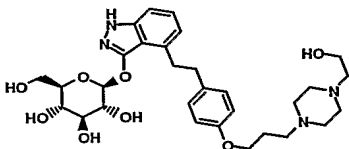
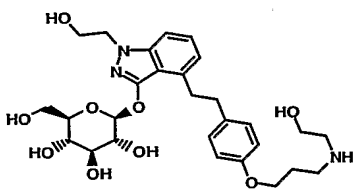
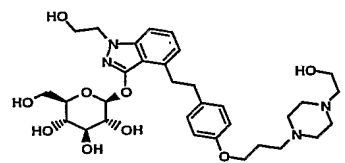
対応する原料物質を用いて実施例65と同様の方法で表5~9に記載の化合物  
を得た。なお実施例84~86は実施例32と同様の方法で水酸基のアミノ基への

変換を行った後、実施例 65 に記載の加水分解操作を実施した。

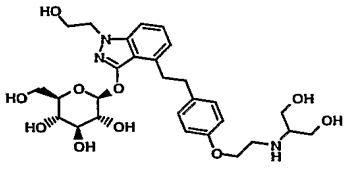
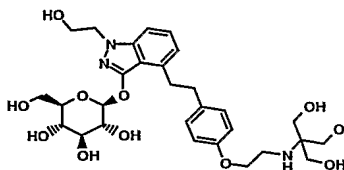
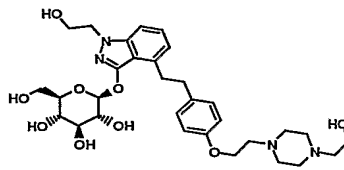
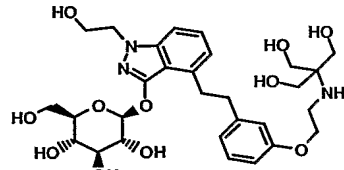
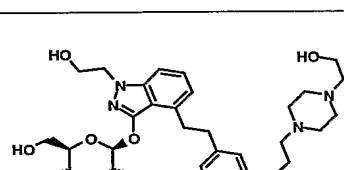
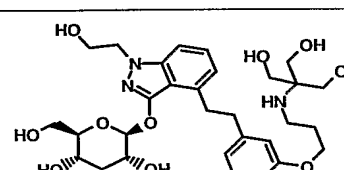
[表 5]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例66		2.0-2.1 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.8-3.2 (7H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.2$ Hz, 5.6 Hz), 3.85-3.95 (3H, m), 4.06 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 4.3 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 5.72 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J=6.1$ Hz, 1.7 Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)
実施例67		1.01 (3H, s), 1.9-2.0 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.85-3.0 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (9H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 5.65 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.25 (4H, m)
実施例68		1.85-2.0 (2H, m), 2.75-3.0 (4H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (11H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.1$ Hz, 5.5 Hz), 3.88 (1H, dd, $J=12.1$ Hz, 2.2 Hz), 4.04 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 5.64 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.7-6.85 (3H, m), 7.1-7.25 (4H, m)
実施例69		MS (ESI, $m/z$ ): 606 $[\text{M}+\text{H}]^+$
実施例70		1.85-2.0 (2H, m), 2.75-3.0 (4H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (11H, m), 3.69 (1H, dd, $J=11.9$ Hz, 5.7 Hz), 3.8-3.95 (3H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.3 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 5.72 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J=5.4$ Hz, 2.3 Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.3 (4H, m)

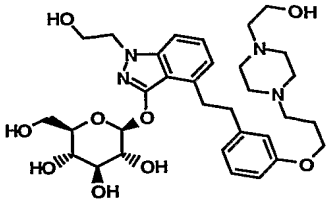
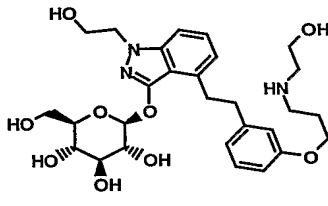
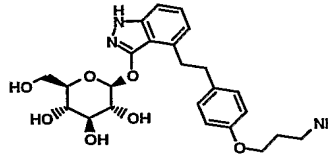
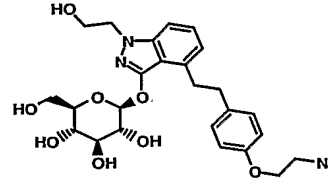
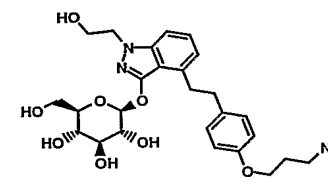
[表 6]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例71		1.55-1.75 (2H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 2.15-2.45 (8H, m), 2.55-3.65 (12H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$ , $5.1\text{Hz}$ ), 3.8-4.15 (5H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例72		1.3 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.67 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.8-3.0 (2H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$ , $5.7\text{Hz}$ ), 3.8-3.95 (3H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.29 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例73		1.9-2.0 (2H, m), 2.3-2.8 (12H, m), 2.8-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (8H, m), 3.88 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$ , $2.2\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.65 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.7-6.85 (3H, m), 7.1-7.25 (4H, m)
実施例74		1.95-2.1 (2H, m), 2.75-3.0 (6H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.8-3.95 (3H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.3 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例75		1.9-2.05 (2H, m), 2.4-2.8 (12H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.8-3.95 (3H, m), 4.0 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.7-6.85 (3H, m), 7.1-7.3 (4H, m)

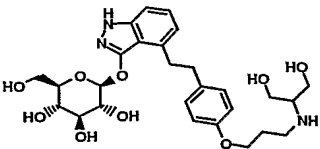
[表 7]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例76		2.7-3.2 (6H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.8-3.95 (3H, m), 4.09 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.3 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例77		2.8-3.2 (5H, m), 3.25-3.65 (11H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $5.7\text{Hz}$ ), 3.8-3.95 (3H, m), 4.06 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例78		2.45-3.05 (14H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (8H, m), 3.8-3.95 (3H, m), 4.11 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.3 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例79		2.85-3.1 (4H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.65 (11H, m), 3.7 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $5.1\text{Hz}$ ), 3.8-3.95 (3H, m), 4.0-4.15 (2H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.7-6.95 (4H, m), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m)
実施例80		2.45-3.05 (14H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.75 (8H, m), 3.8-3.95 (3H, m), 4.11 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.3 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.65-6.95 (4H, m), 7.1-7.3 (3H, m)
実施例81		1.85-2.0 (2H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.65 (11H, m), 3.7 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}$ , $5.5\text{Hz}$ ), 3.85-3.95 (3H, m), 4.05 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.74 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.65-6.9 (4H, m), 7.1-7.3 (3H, m)

[表 8]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例82		1.9-2.05 (2H, m), 2.45-2.75 (12H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.75 (8H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.0 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.74 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.65-6.9 (4H, m), 7.1-7.3 (3H, m)
実施例83		1.9-2.05 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.82 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.75 (8H, m), 3.8-3.95 (3H, m), 4.04 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.3 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.74 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.65-6.9 (4H, m), 7.1-7.3 (3H, m)
実施例84		1.85-1.95 (2H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.71 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $5.5\text{Hz}$ ), 3.85-3.95 (1H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.64 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.7-6.85 (3H, m), 7.1-7.25 (4H, m)
実施例85		2.8-3.0 (4H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}$ , $5.7\text{Hz}$ ), 3.85-3.95 (3H, m), 3.97 (2H, t, $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.29 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$ , $1.5\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例86		1.8-2.0 (2H, m), 2.75-3.0 (4H, m), 3.05-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$ , $5.7\text{Hz}$ ), 3.8-3.95 (3H, m), 4.02 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.29 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.7-6.9 (3H, m), 7.1-7.3 (4H, m)

[表 9]

実施例番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例87		1.9-2.05 (2H, m), 2.7-3.25 (6H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.04 (2H, t, J=6.1Hz), 5.64 (1H, d, J=7.5Hz), 6.7-6.8 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.1-7.3 (4H, m)

(実施例 8 8)

- 1-カルバモイルメチル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]-1H-インダゾール
- 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]-1H-インダゾール(57mg)、2-ブロモアセトアミド(41mg)、炭酸セシウム(97mg)および触媒量のヨウ化ナトリウムのN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加えODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製後、逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5μm, 120Å, 20×50mm, 流速30mL/分リニアグラジェント, 水/メタノール=90/10~10/90)で精製することにより標記化合物(7mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.9-2.05 (2H, m), 2.75-3.05 (4H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.65 (11H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.9Hz), 3.87 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.0Hz), 4.0-4.1 (2H, m), 4.89 (2H, s), 5.74 (1H, d, J=7.8Hz), 6.75-6.9 (3H, m), 7.1-7.35 (4H, m)

(実施例 8 9)

4-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ピバロイルオキシエチル)-1H-インダゾール

4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコ  
 ピラノシルオキシ)-1 H-インダゾールの代わりに4-ブロモ-3-(2, 3,  
 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-  
 ピバロイルオキシエチル)-1 H-インダゾールを用いて参考例4と同様の方法  
 5 で4-エチニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グル  
 コピラノシルオキシ)-1-(2-ピバロイルオキシエチル)-1 H-インダゾー  
 ルを得、ついで4-エチニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-  
 β-D-グルコピラノシルオキシ)-1 H-インダゾールの代わりにこれを用い、  
 4-ヨード-2-メチルフェノールの代わりに1-ブロモ-4-ヨードベンゼン  
 10 を用いて実施例3と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.98 (9H, s), 1.02 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.17 (9H, s), 3.95-4.05  
 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J=12.5Hz, 1.8Hz), 4.35-4.5 (4H, m),  
 5.2-5.3 (1H, m), 5.3-5.4 (1H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 6.05 (1H, d, J=8.3Hz),  
 15 7.2-7.35 (3H, m), 7.5-7.6 (4H, m)

(実施例90)

4-[2-(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]  
 プロピル}フェニル)エチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル  
 -β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ピバロイルオキシエチル)-1  
 20 H-インダゾール

4-[2-(4-ブロモフェニル)エチニル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ  
 -O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ピバロイルオ  
 キシエチル)-1 H-インダゾール (0.35 g)、3-ブテン酸 (64 mg)、  
 酢酸パラジウム (II) (4 mg) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィ  
 25 ン (11 mg) のトリエチルアミン (4 mL) 混合物をアルゴン雰囲気下80℃で  
 2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、2 mol/L  
 塩酸 (15 mL) を加え30分間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の有機層を分  
 取した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶

媒を減圧下留去した。残渣を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、  
 2-アミノ-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル塩酸塩 (WO 2004/0  
 14932A1, 0.26 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.15 g)、  
 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.3  
 5 2 g) およびトリエチルアミン (0.52 mL) を加え、45℃で三日間攪拌した。  
 反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1 mol/L 塩酸、水、  
 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナト  
 リウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 ィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1~3/2) およびア  
 10 ミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢  
 酸エチル=3/2~1/1) で順次精製し、4-[2-(4-{(*E*)-3-[1  
 -ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロパー1-  
 エニル}フェニル)エチニル]-3-(2,3,4,6-テトラ-*O*-ピバロイル  
 -β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ピバロイルオキシエチル)-1  
 15 *H*-インダゾール (0.3 g) を得た。これを酢酸エチル (6 mL) に溶解し、1  
 0%パラジウム炭素粉末 (0.15 g) を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌し  
 た。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (0.27 g) を得  
 た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

20 1.01 (9H, s), 1.02 (9H, s), 1.11 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.55-1.65  
 (6H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 2.8-2.9 (1H,  
 m), 2.9-3.15 (2H, m), 3.2-3.35 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.14 (1H, dd,  
 J=12.5Hz, 5.0Hz), 4.21 (1H, dd, J=12.5Hz, 1.7Hz), 4.3-4.5 (4H, m), 5.25-5.35  
 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.0-6.1 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=7.0Hz), 7.05-7.25  
 25 (6H, m)

(実施例 91~92)

対応する原料物質を用いて実施例 90 と同様の方法で表 10 に記載の化合物を  
 得た。



[表 10]

实施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ $\delta$ p pm:
実施例91		(CDCl <sub>3</sub> ) 1.017 (9H, s), 1.023 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.49 (6H, s), 2.53 (2H, t, J=7.3Hz), 2.8-2.9 (1H, m), 2.9-3.15 (4H, m), 3.2-3.3 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=12.5 Hz, 5.0Hz), 4.21 (1H, dd, J=12.5 Hz, 1.7Hz), 4.3-4.5 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 5.86 (1H, brs), 6.06 (1H, d, J=8.1Hz), 6.7 (1H, d, J=6.9Hz), 7.05-7.25 (6H, m)
実施例92		(CD <sub>3</sub> OD) 0.91 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.45 (6H, s), 1.55-1.7 (4H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.7- 2.85 (1H, m), 2.85-3.1 (2H, m), 3.15-3.35 (1H, m), 4.05-4.3 (3H, m), 4.35-4.6 (4H, m), 5.2-5.4 (2H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.16 (1H, d, J=8.2Hz), 6.65-6.75 (1H, m), 7.0-7.3 (6H, m)

(实施例 9 3)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[2-(4-{3-[1-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)エチル]-1*H*-インダゾール

4-〔2-(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)エチル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ピバロイルオキシエチル)-1-H-インダゾール (40 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (6 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (6 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (11 mg) およびトリエチルアミン (0.016 mL) を加え、5

0℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1～8／1)で精製し、4-〔2

5 - (4-〔3-〔1-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル〕カルボニル〕-1-(メチル)エチルカルバモイル〕プロピル〕フェニル)エチル〕-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ピバロイルオキシエチル)-1*H*-インダゾール (22mg)を得た。これをメタノール (2mL) に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (8mg)

10 を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.1mL) を加え減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、ODS固相抽出法 (洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール) で精製して標記化合物 (11mg) を得た。

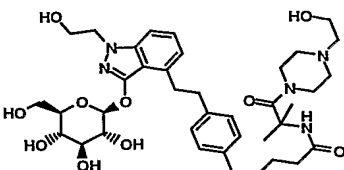
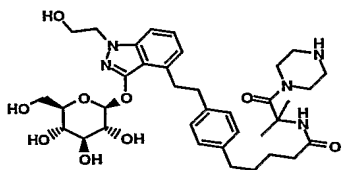
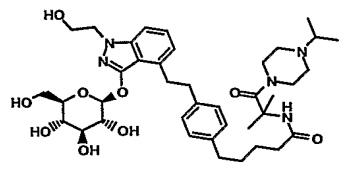
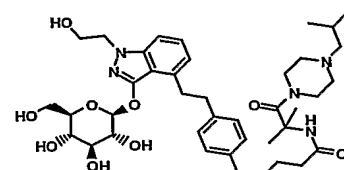
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.7Hz), 2.4-2.55 (6H, m), 2.61  
15 (2H, t, J=7.4Hz), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (12H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, J=5.3Hz), 5.73 (1H, d, J=7.7Hz), 6.75-6.85 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)

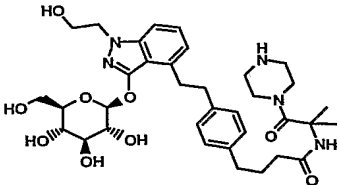
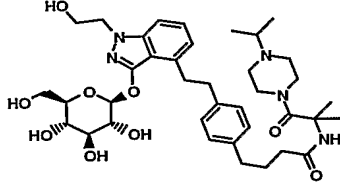
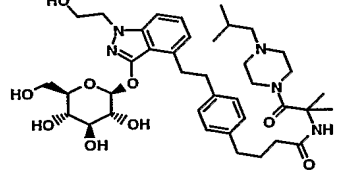
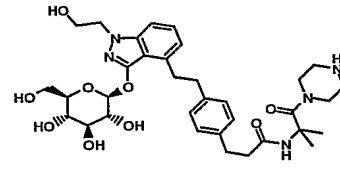
(実施例94～106)

対応する原料物質を用いて実施例22または実施例93と同様の方法で表11  
20 ～14に記載の化合物を得た。

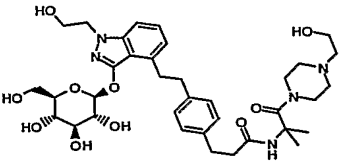
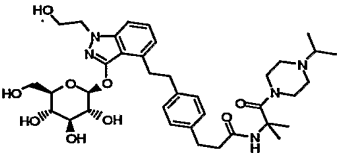
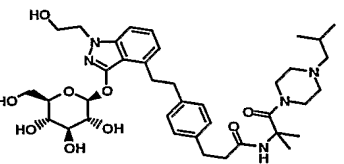
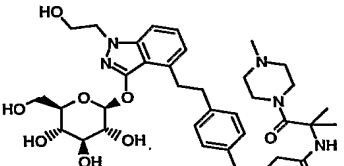
[表 1 1]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例94		1.43 (6H, s), 1.55-1.7 (4H, m), 2.2 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.35-2.55 (6H, m), 2.6 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (12H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, dd, $J=5.9\text{Hz}$ , 1.6 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)
実施例95		1.42 (6H, s), 1.55-1.7 (4H, m), 2.19 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.6 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.65-2.8 (4H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, dd, $J=5.8\text{Hz}$ , 1.7 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)
実施例96		1.03 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.43 (6H, s), 1.55-1.7 (4H, m), 2.2 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.4-2.55 (4H, m), 2.55-2.7 (3H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$ , 1.6Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)
実施例97		0.9 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.43 (6H, s), 1.55-1.7 (4H, m), 1.7-1.85 (1H, m), 2.07 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.2 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.25-2.45 (4H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.7-6.8 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)

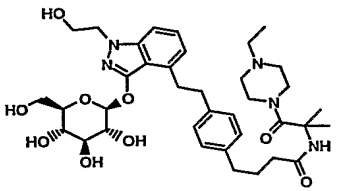
[表 1 2]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例98		1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.61 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.65-2.8 (4H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, dd, $J=5.8\text{Hz}$ , 1.8 Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)
実施例99		1.04 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.4-2.55 (4H, m), 2.55-2.7 (3H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, dd, $J=5.9\text{Hz}$ , 1.3Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)
実施例100		0.9 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.43 (6H, s), 1.7-1.95 (3H, m), 2.08 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.19 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.25-2.4 (4H, m), 2.61 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.7-6.8 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)
実施例101		1.367 (3H, s), 1.370 (3H, s), 2.4-3.05 (10H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.6 (9H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , 5.5Hz), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, dd, $J=6.0\text{Hz}$ , 1.3Hz), 7.1-7.3 (6H, m)

[表 1 3]

実施例番号	構造式	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ ppm:
実施例102		1.369 (3H, s), 1.372 (3H, s), 2.25-2.55 (8H, m), 2.8-3.05 (4H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (12H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.7-6.8 (1H, m), 7.05-7.3 (6H, m)
実施例103		0.95-1.1 (6H, m), 1.372 (3H, s), 1.375 (3H, s), 2.3-2.55 (6H, m), 2.55-2.7 (1H, m), 2.8-3.05 (4H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (9H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$ , $5.7\text{Hz}$ ), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.7-6.8 (1H, m), 7.1-7.3 (6H, m)
実施例104		0.8-0.95 (6H, m), 1.367 (3H, s), 1.370 (3H, s), 1.7-1.85 (1H, m), 2.06 (2H, d, $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.15-2.45 (4H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.8-3.05 (4H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (9H, m), 3.69 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$ , $5.7\text{Hz}$ ), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.8\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.7-6.8 (1H, m), 7.1-7.3 (6H, m)
実施例105		1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.26 (3H, s), 2.3-2.45 (4H, m), 2.61 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, dd, $J=5.9\text{Hz}$ , $1.5\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)

[表 1 4]

実施例番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例106		1.09 (3H, t, J=7.3Hz), 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.3-2.5 (6H, m), 2.61 (2H, t, J=7.4Hz), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.3 (2H, t, J=5.5 Hz), 5.73 (1H, d, J=8.0Hz), 6.77 (1H, dd, J=6.0Hz, 1.4Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)

(実施例107)

4- {2- [4- (3-アミノプロポキシ) フェニル] エチル} -1-カルバモイル  
 ルメチル-3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-インダゾール

- 5 4- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-インダゾール (0.35 g) およびトリエチルアミン (0.089 mL) の塩化メチレン (4 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (0.036 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して4- {2- [4- (3-メタンスルホニルオキシプロポキシ) フェニル] エチル} -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-インダゾール (0.35 g) を得た。
- 10 得られた化合物 (0.1 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (11 mg) を加え、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1) で精製して4- {2- [4- (3-アジドプロポキシ) フェニル] エチル} -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-インダゾール (76 mg) を得た。これをメタノール (1 mL) -テトラヒドロ
- 15
- 20

フラン(1 mL) 混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム一水和物(19 mg)を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸(0.05 mL)を加え、減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製して4-{2-[4-(3-アジドプロポキシ)フェニル]エチル}-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール(44 mg)を得た。これを*N,N*-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解し、2-ブロモアセトアミド(24 mg)、炭酸セシウム(57 mg)および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で三日間撹拌した。反応混合物に水を加えODS固相抽出法(洗浄溶媒:蒸留水、溶出溶媒:メタノール)で精製後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=8/1~5/1)で精製して4-{2-[4-(3-アジドプロポキシ)フェニル]エチル}-1-カルバモイルメチル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール(36 mg)を得た。これにメタノール(3 mL)、テトラヒドロフラン(3 mL)および10%パラジウム炭素粉末(30 mg)を加え、水素雰囲気下室温で2時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチルで扱い濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥して標記化合物(10 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.9-2.05 (2H, m), 2.8-3.05 (4H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.7Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 4.04 (2H, t, J=6.1Hz), 4.85-5.0 (2H, m), 5.74 (1H, d, J=7.8Hz), 6.75-6.9 (3H, m), 7.1-7.35 (4H, m)

(実施例108)

4-[2-(4-{(*E*)-3-[1-{[4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロパ-1-エニル}フェニル)エチニル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール

対応する原料物質を用いて実施例3および実施例21と同様の方法で得た4-

(2- {4- [(E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル] フェニル} エチニル)  
 -3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオ  
 キシ)-1H-インダゾール (0.19 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (3  
 mL) に溶解し、1-(2-アミノ-2-メチルプロピオニル)-4-(ベンジル  
 5 オキシカルボニル) ピペラジン (WO 2004/014932 A1, 0.16 g)、  
 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (93 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチ  
 ルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.13 g) およびトリエチルアミン  
 (0.16 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル  
 で希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で洗浄後、無  
 10 水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムク  
 ロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~塩化メチレン  
 /メタノール=40/1) で精製して標記化合物 (0.12 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.01 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.57 (6H, s), 3.15-3.2  
 15 (2H, m), 3.45-3.75 (8H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.6Hz),  
 4.24 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.8Hz), 5.15 (2H, s), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.5 (2H,  
 m), 6.05 (1H, d, J=8.0Hz), 6.3-6.4 (1H, m), 6.5-6.65 (2H, m), 7.2-7.45 (10H,  
 m), 7.6-7.65 (2H, m), 9.04 (1H, s)

(実施例109)

20 3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{2-[4-(3-{1-[(ピ  
 ペラジン-1-イル) カルボニル]-1-(メチル) エチルカルバモイル} プロピ  
 ル) フェニル] エチル}-1H-インダゾール

4-[2-(4-{(E)-3-[1-{[4-(ベンジルオキシカルボニル) ピ  
 ペラジン-1-イル] カルボニル}-1-(メチル) エチルカルバモイル] プロパ  
 25 -1-エニル} フェニル) エチニル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバ  
 ロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール (34 mg) の  
 メタノール (3 mL) 溶液に10%パラジウム炭素粉末 (10 mg) を加え、水素  
 雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して4



ー {2- [4- (3- {1- [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] -1- (メ  
チル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] エチル} -3- (2, 3, 4,  
6-テトラ-*O*-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1 *H*-インダ  
ゾール (30 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、水酸化リチウ  
ム-水和物 (6 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.1 mL)  
5 を加え、減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水および飽  
和炭酸カリウム水溶液、溶出溶媒: メタノール) で精製して標記化合物 (17 mg)  
を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

- 10 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.8Hz), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz),  
2.65-2.8 (4H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.88  
(1H, dd, J=12.1Hz, 1.8Hz), 5.65 (1H, d, J=8.0Hz), 6.78 (1H, d, J=6.9Hz),  
7.05-7.3 (6H, m)

(実施例 110)

- 15 1-カルバモイルメチル-3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- {2-  
[4- (3- {1- [(ピペラジン-1-イル) カルボニル] -1- (メチル) エ  
チルカルバモイル} プロピル) フェニル] エチル} -1 *H*-インダゾール  
4- {2- (4- {(*E*)-3- [1- {4- (ベンジルオキシカルボニル) ピ  
ペラジン-1-イル] カルボニル} -1- (メチル) エチルカルバモイル} プロパ  
20 -1-エニル} フェニル) エチニル} -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバ  
ロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1 *H*-インダゾール (73 mg) の  
アセトン (4 mL) 溶液に、2-ブロモアセトアミド (18 mg)、炭酸セシウム  
(54 mg) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で5時間攪拌した。反  
応混合物をジエチルエーテルで希釈し、水 (2回) および飽和食塩水で洗浄後、無  
25 水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=40/1~30/1)  
で精製して4- {2- (4- {(*E*)-3- [1- {4- (ベンジルオキシカルボ  
ニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル} -1- (メチル) エチルカルバモイル]

プロパー 1-エニル}フェニル)エチニル]-1-カルバモイルメチル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール (54mg) を得た。これを原料物質として用い、実施例 109 と同様の方法で標記化合物 (10mg) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.5-2.85 (6H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.75 (10H, m), 3.87 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 4.8-4.95 (2H, m), 5.75 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.05-7.35 (6H, m)

10 (実施例 111)

4-ベンジル-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール

1-(2-ベンジルオキシエチル)-4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール

15 (0.17g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12mg) のテトラヒドロフラン (2mL) 懸濁液にベンジル亜鉛ブロミド (0.5mol/L テトラヒドロフラン溶液, 0.8mL) を加え、アルゴン雰囲気下 60℃で一晩撹拌した。反応混合物を 0.5mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、  
20 溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 5/2) で精製することにより 4-ベンジル-1-(2-ベンジルオキシエチル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール (40mg) を得た。これを酢酸エチル (3mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (20mg)  
25 g) を加え、水素雰囲気下室温で 2 時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して 4-ベンジル-1-(2-ヒドロキシエチル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1*H*-インダゾール (32mg) を得た。これをメタノール (0.5mL) -テトラヒドロフラ

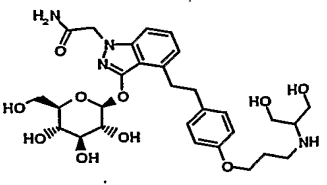
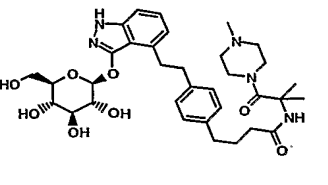
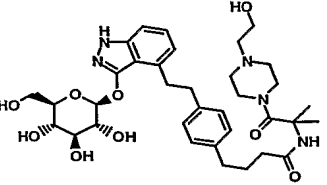
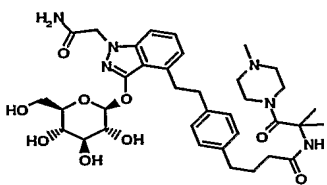
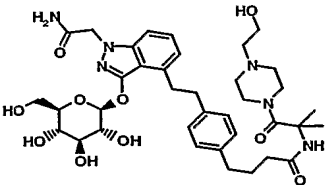
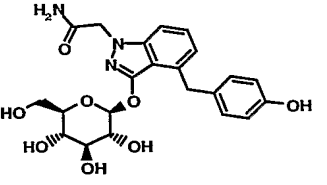
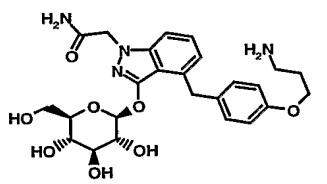
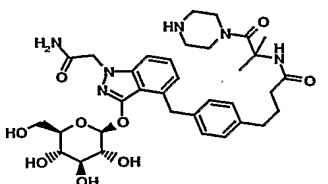
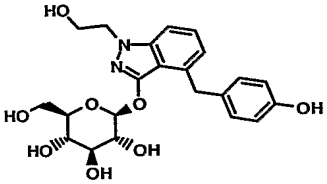
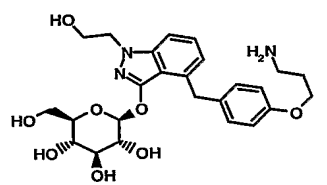
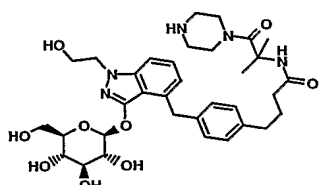
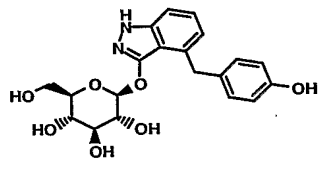
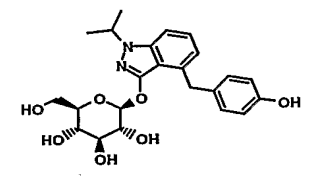
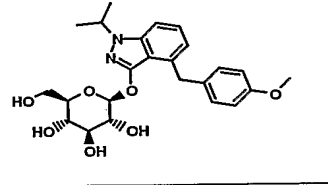
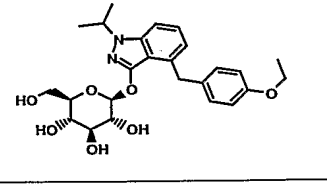
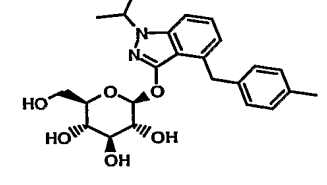
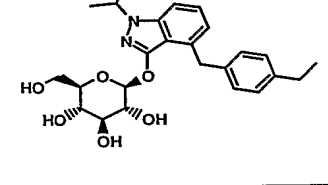
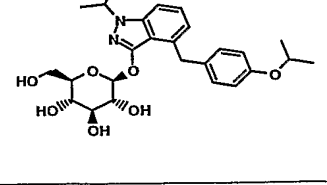
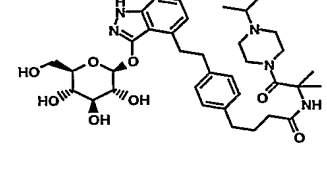
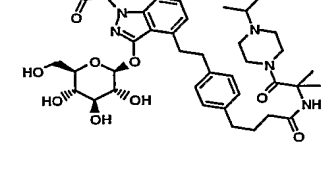
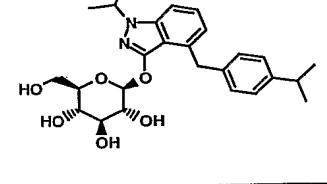
ン（0.5 mL）に溶解し、水酸化リチウム一水和物（9 mg）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製して標記化合物（15 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

- 5 3.35-3.6 (4H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ ), 3.8-3.95 (3H, m), 4.29 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 4.46 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 5.62 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.7-6.8 (1H, m), 7.05-7.35 (7H, m)

表15に記載の化合物は上記実施例および上記参考例に記載の方法と同様にして合成することができる。

[表 15]

## (試験例1)

## ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験

## 1) ヒトSGLT1のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (Ori gene) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION: M24847) の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により増幅し、p cDNA3.1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

## 2) ヒトSGLT1安定発現株の樹立

ヒトSGLT1発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、CHO-K1細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS1-5-11Dとし、以後、200  $\mu$ g/mLのG418存在下で培養した。

3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS1-5-11Dを $3 \times 10^4$ 個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液pH7.4) には、非放射ラベル体 (Sigma) と $^{14}$ Cラベル体 (Amersham Pharmacia Biotech) の $\alpha$ -MG混合物を最終濃度が1mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mM  $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対

照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1の培地を除去し、前処置用緩衝液( $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)を1穴あたり180 $\mu$ L加え、37℃で10分間静置した。

- 5 同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75 $\mu$ Lずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180 $\mu$ Lの洗浄用緩衝液(10mM非ラベル体 $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴当たり75 $\mu$ Lの0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(Packard)に移した。150 $\mu$ Lのマイクロシンチ40(Packard)を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度(IC<sub>50</sub>値)を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表16の通りである。

[表16]

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 5	12
実施例 12	100

(試験例2)

## 20 ヒトSGLT2活性阻害作用確認試験

### 1) ヒトSGLT2のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト腎臓由来の総RNA(Origen)を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、R. G. Wellsらにより報告されたヒトSGLT2(A

CESSION: M95549, M95299) の2番から2039番までの塩基配列をPCR法により増幅し、p cDNA3.1 (−) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

5 2) ヒトSGLT2安定発現株の樹立

ヒトSGLT2発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、CHO-K1細胞にリポフェクション法(Effectene Transfection Reagent: QIAGEN)にて導入した。1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES)にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する  
10 方法にてメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS2-5Eとし、以後、200  $\mu$ g/mLのG418存在下で培養した。

3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS2-5Eを $3 \times 10^4$ 個/穴で播種し、2日間培養した後  
15 に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液(140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)には、非放射ラベル体(Sigma)と $^{14}$ Cラベル体(Amersham Pharmacia Biotech)の $\alpha$ -MGを最終濃度が1mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mM  
20  $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を調製した。培養した細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液( $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)  
25 を1穴あたり180  $\mu$ L加え、37°Cで10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、取り込み用緩衝液を除去し、測定用緩衝液又は基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75  $\mu$ Lずつ加え37°Cで静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去

- し、1穴当たり180  $\mu$ Lの洗浄用緩衝液(10 mM非ラベル体 $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴当たり75  $\mu$ Lの0.2 mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(Packard)に移した。150  $\mu$ Lのマイクロシンチ40(Packard)を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度(IC<sub>50</sub>値)を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表17の通りである。

[表17]

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 4	90
実施例 17	68

(試験例3)

## 血糖値上昇抑制作用確認試験

## 15 1) 糖尿病モデルラットの作製

雄性8週齢のWistar系ラット(日本チャールズリバー)にニコチンアミド(230 mg/kg)を腹腔内投与し、15分後にエーテル麻酔下でストレプトゾトシン(85 mg/kg)を尾静脈注射した。投与1週間後にラットを終夜絶食し、グルコース負荷(2 g/kg)試験を行った。1時間後の血漿中グルコース濃度が260 mg/dL以上を示した動物を選択し、液体飼料負荷試験に用いた。

## 2) 液体飼料負荷試験

糖尿病モデルラットを終夜絶食後、薬物投与群では蒸留水に溶解した薬物(0.5, 2 mg/kg)を、対照群には蒸留水のみを経口投与した。薬物投与直後に、4.5 kcal/bodyの液体飼料(オリエンタル酵母工業: No. 038 コ



ントロール区 デキストリン・マルトース配合) を経口投与した。採血は、薬物投与直前および薬物投与後経時的に尾動脈より行い、直ちにヘパリン処理した。血液は遠心分離後、血漿を分取してグルコース濃度をグルコースオキシダーゼ法にて定量した。薬物投与直前(0時間) および薬物投与後0.5時間、1時間における血漿中グルコース濃度は、表18の通りである。尚、表中の数値は、平均値±標準誤差で表す。

[表18]

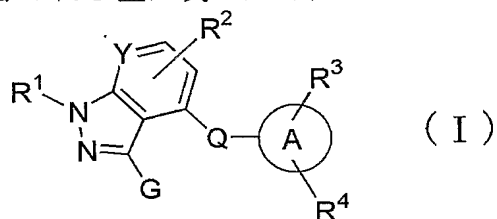
試験化合物	血漿中グルコース濃度(mg/dL)		
	0時間	0.5時間	1時間
対照群	117 ± 2	224 ± 31	215 ± 24
実施例59 0.5 mg/kg	109 ± 2	173 ± 7	186 ± 6
実施例59 2 mg/kg	115 ± 3	141 ± 3	153 ± 4

#### 産業上の利用可能性

- 10 本発明の前記一般式(I)で表される含窒素縮合環誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒトSGLT活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、或いは腎臓でのグルコースの再吸収を抑制して、血糖値の上昇を抑制若しくは血糖値を低下することができる。それ故、本発明により、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高
- 15 血糖症に起因する疾患に対する優れた予防または治療剤を提供することができる。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で表される含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ：



[式中

$R^1$ は、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ジヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $-J-N(R^5)-Z^1$ 、 $-J-CON(R^5)-Z^1$ 、又は環置換基として下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1 ~ 3 個有していてもよい下記置換基 (a) ~ (d) であり；

(a)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基、(b)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(c)  $C_{6-10}$ アリール基又は (d)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基

15  $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又は  $C_{1-6}$ アルキル基であり；

$R^3$ 及び  $R^4$ は、独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、カルボキシ基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アル

20

25

キルチオ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $-U-V-W-N(R^6)-Z^2$ 、又は環置換基として下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を1~3個有していてもよい下記置換基 (i) ~ (x x v i i i) であり；

- (i)  $C_{6-10}$ アリール基、(i i)  $C_{6-10}$ アリール- $O-$ 、(i i i)  $C_{6-10}$ アリール- $S-$ 、(i v)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(v)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(v i)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(v i i) ヘテロアリール基、(v i i i) ヘテロアリール- $O-$ 、(i x) ヘテロアリール- $S-$ 、(x) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x i) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x i i) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x i i i)
- 10  $C_{3-7}$ シクロアルキル基、(x i v)  $C_{3-7}$ シクロアルキル- $O-$ 、(x v)  $C_{3-7}$ シクロアルキル- $S-$ 、(x v i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x v i i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x v i i i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x i x) ヘテロシクロアルキル基、(x x) ヘテロシクロアルキル- $O-$ 、(x x i) ヘテロシクロアルキル- $S-$ 、(x x i i) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x x i i i) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x x i v) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x x v) 芳香族環状アミノ基、(x x v i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x x v i i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基又は (x x v i i i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基

- 20 Jは、水酸基を有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキレン基、又は  $C_{2-6}$ アルケニレン基であり；

Uは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は単結合であり（但し、Uが $-O-$ 又は $-S-$ の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

- Vは、水酸基を有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキレン基、 $C_{2-6}$ アルケニレン基又は  
25 単結合であり；

Wは、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=NH)-$ 又は単結合であり；

$Z^1$ 及び $Z^2$ は、独立して、水素原子、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、ホルミル基、 $-R^A$ 、 $-COR^B$ 、 $-SO_2R$

$B$ 、 $-CON(R^C)R^D$ 、 $-CSN(R^C)R^D$ 、 $-SO_2NHR^A$ 又は $-C(=NR^E)N(R^F)R^G$ であり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^A$ 、 $R^C$ 及び $R^D$ は、独立して、水素原子、下記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基 $(xxix) \sim (xxxii)$ であり；

$(xxix) C_{6-10}$ アリール基、 $(xxx)$ ヘテロアリール基、 $(xxxii) C_{3-7}$ シクロアルキル基又は $(xxxii)$ ヘテロシクロアルキル基

或いは、 $Z^1$ 及び $R^5$ 或いは $Z^2$ 及び $R^6$ が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

$R^C$ 及び $R^D$ が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

$R^B$ は、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{6-10}$ アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基 $(xxxiii) \sim (xxxvi)$ であり；  
 $(xxxiii) C_{6-10}$ アリール基、 $(xxxiv)$ ヘテロアリール基、 $(xxxv)$   
 $C_{3-7}$ シクロアルキル基又は $(xxxvi)$ ヘテロシクロアルキル基

$R^E$ 、 $R^F$ 及び $R^G$ は、独立して、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファモイル基、カルバミドイル基、又は下記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

$R^E$ 及び $R^F$ が結合してエチレン基を形成し；若しくは

$R^F$ 及び $R^G$ が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

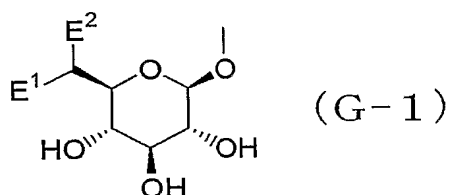
$Y$ は、 $CH$ 又は $N$ であり；

- Qは、 $-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-C_{2-6}$ アルケニレンー、 $-C_{2-6}$ アルキニレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンーOー、 $-C_{1-6}$ アルキレンーSー、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-S-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンーO- $C_{1-6}$ アルキレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンーS- $C_{1-6}$ アルキレンー、 $-CON(R^7)-$ 、 $-N(R^7)CO-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレンーCON( $R^7$ )ー、又は $-CON(R^7)-C_{1-6}$ アルキレンーであり；

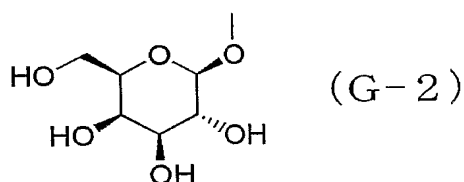
$R^7$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり；

環Aは、 $C_{6-10}$ アリール基又はヘテロアリール基であり；

Gは、



- 10 または式



で表される基であり；

$E^1$ は水素原子、フッ素原子又は水酸基であり；

$E^2$ は水素原子、フッ素原子、メチル基又はヒドロキシメチル基であり；

- 15 〔置換基群  $\alpha$ 〕

- ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ( $C_{1-6}$ アルキル)基、ハロ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{1-6}$ アルキル)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基、アミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基、アミノ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基、モノ又はジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファ

モイル基、及び $-\text{CON}(\text{R}^{\text{H}})\text{R}^{\text{I}}$

〔置換基群 $\beta$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ  
 (  $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ ) 基、ハロ (  $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ ) 基、ヒドロキシ (  $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ )  
 5 シ) 基、ヒドロキシ (  $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ ) 基、アミノ (  $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ ) 基、アミ  
 ノ (  $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ ) 基、モノ又はジ (  $\text{C}_{1-6}$ アルキル ) アミノ基、モノ又はジ [   
 ヒドロキシ (  $\text{C}_{1-6}$ アルキル ) ] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又は  
 ジ (  $\text{C}_{1-6}$ アルキル ) ウレイド基、モノ又はジ [ ヒドロキシ (  $\text{C}_{1-6}$ アルキル ) ] ウレ  
 イド基、モノ又はジ (  $\text{C}_{1-6}$ アルキル ) スルファミド基、モノ又はジ [ ヒドロキシ (   
 10  $\text{C}_{1-6}$ アルキル ) ] スルファミド基、 $\text{C}_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ (  $\text{C}_{2-7}$ アシルアミ  
 ノ ) 基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモ  
 イル (  $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ) 基、カルボキシ基、 $\text{C}_{2-7}$ アルコキシカルボ  
 ニル基、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{H}})\text{R}^{\text{I}}$ 、及び環置換基として前記置換基群 $\alpha$ から選択される  
 任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基 ( x x x v i i ) ~ ( x x x x v  
 15 i i i ) ;

( x x x v i i )  $\text{C}_{6-10}$ アリール基、( x x x v i i i )  $\text{C}_{6-10}$ アリールーオー、(   
 x x x i x )  $\text{C}_{6-10}$ アリール (  $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ ) 基、( x x x x )  $\text{C}_{6-10}$ アリール (  $\text{C}_{1-6}$   
 アルキルチオ ) 基、( x x x x i ) ヘテロアリール基、( x x x x i i ) ヘテロ  
 アリールーオー、( x x x x i i i )  $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル基、( x x x x i v )  $\text{C}_{3-7}$   
 20 シクロアルキルーオー、( x x x x v ) ヘテロシクロアルキル基、( x x x x v  
 i ) ヘテロシクロアルキルーオー、( x x x x v i i ) 脂環式アミノ基又は ( x x  
 x x v i i i ) 芳香族環状アミノ基

$\text{R}^{\text{H}}$ 及び $\text{R}^{\text{I}}$ は、独立して、水素原子、又は下記置換基群 $\gamma$ から選択される任意  
 の基を1～3個有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

25 両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 $\delta$ から選択される任意  
 の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

〔置換基群 $\gamma$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ (  $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ ) 基

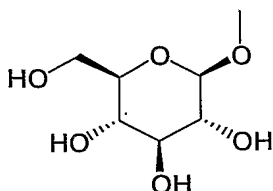
- 、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] ウレイド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スル
- 5 ファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-7}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、及び  $-CON(R^J)R^K$  [置換基群  $\delta$ ]
- 10 ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、 $C_{1-6}$ アル
- 15 キルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び  $-CON(R^J)R^K$
- $R^J$ 及び $R^K$ は、独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選
- 20 択される任意の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは
- 両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基
- 25 を形成する。

2. Qがエチレン基である、請求項1記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

3. Qがメチレン基である、請求項1記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬

理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

4. Gが式



で表される基である、請求項1～3記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学

5 的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

5. 環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環から誘導される基である、請求項1～4記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

6. 環Aがベンゼン環である、請求項5記載の含窒素縮合環誘導体またはその  
10 薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

7. 環Aがピリジン環である、請求項5記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

8.  $R^3$ が、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり； $R^4$ が、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基、 $C_{3-7}$ シクロアルキル基、又は $-U^a-V^a-W^a-N(R^{6a})-Z^{2a}$ であり； $U^a$ は、 $-O-$ 又は単結合であり(但し、 $U^a$ が $-O-$ の場合、 $V^a$ 及び $W^a$ は同時に単結合ではない)； $V^a$ は、 $C_{1-6}$ アルキレン基、 $C_{2-6}$ アルケニレン基又は単結合であり； $W^a$ は、 $-CO-$ 又は単結合であり； $Z^{2a}$ は、水素原子、 $-R^{Aa}$ 、 $-CON(R^C)R^D$ 、又は $-C(=NR^E)N(R^F)R^G$ であり； $R^{6a}$ 及び $R^{Aa}$ は、独立して、水素原子、又は下記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり； $R^C$ 及び $R^D$ は、独立して、水素原子、下記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基( $xxix$ )～( $xxxii$ )であり；

15

20



(x x i x) C<sub>6-10</sub>アリール基、(x x x) ヘテロアリール基、(x x x i) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基又は(x x x i i) ヘテロシクロアルキル基

或いは、R<sup>c</sup>及びR<sup>d</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>及

- 5 びR<sup>g</sup>は、独立して、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>6-10</sub>アリール(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、スルファモイル基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか；或いはR<sup>e</sup>及びR<sup>f</sup>が結合してエチレン基を形成し；若しくはR<sup>f</sup>及びR<sup>g</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を
- 10 有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

〔置換基群α〕

- ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、
- 15 アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、アミノ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、モノ又はジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)〕アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び-CON(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup>
- 20

〔置換基群β〕

- ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、アミノ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、モノ又はジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)〕ウレイド基、モノ又はジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ(
- 25

〔C<sub>1-6</sub>アルキル〕〕スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、アミノ（C<sub>2-7</sub>アシルアミノ）基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル（C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ）基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、-CON（R<sup>H</sup>）R<sup>I</sup>、及び環置換基として前記置換基群αから選択される  
 5 任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（x x x v i i）～（x x x x v i i i）；

（x x x v i i）C<sub>6-10</sub>アリール基、（x x x v i i i）C<sub>6-10</sub>アリール-〇-、（x x x i x）C<sub>6-10</sub>アリール（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基、（x x x x）C<sub>6-10</sub>アリール（C<sub>1-6</sub>アルキルチオ）基、（x x x x i）ヘテロアリール基、（x x x x i i）ヘテロ  
 10 アリール-〇-、（x x x x i i i）C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、（x x x x i v）C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-〇-、（x x x x v）ヘテロシクロアルキル基、（x x x x v i）ヘテロシクロアルキル-〇-、（x x x x v i i）脂環式アミノ基又は（x x x x v i i i）芳香族環状アミノ基

R<sup>H</sup>及びR<sup>I</sup>は、独立して、水素原子、又は下記置換基群γから選択される任意  
 15 の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか；或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群δから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

〔置換基群γ〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基  
 20 、ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基、アミノ（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基、モノ又はジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕ウレイド基、モノ又はジ（C<sub>1-6</sub>アルキル）スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）〕スルファミド基、C<sub>2-7</sub>ア  
 25 シルアミノ基、アミノ（C<sub>2-7</sub>アシルアミノ）基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル（C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ）基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、及び-CON（R<sup>J</sup>）R<sup>K</sup>

〔置換基群δ〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び  $-CON(R^J)R^K$

$R^J$ 及び $R^K$ は、独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する、請求項5記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

9.  $R^1$ が、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、又は  $-J^a-CONH_2$ であり； $J^a$ が $C_{1-6}$ アルキレン基であり； $R^2$ が水素原子である、請求項5又は8記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

10. 請求項1～9の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

11. 請求項1～9の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT活性阻害剤。

12. SGLTがSGLT1及び／又はSGLT2である、請求項11記載の

ヒトSGLT活性阻害剤。

13. 食後高血糖抑制剤である、請求項11記載のヒトSGLT活性阻害剤。

14. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項11記載のヒトSGLT活性阻害剤。

5 15. 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項14記載のヒトSGLT活性阻害剤。

10 16. 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、請求項11記載のヒトSGLT活性阻害剤。

17. 剤形が徐放性製剤である、請求項10記載の医薬組成物。

18. 剤形が徐放性製剤である、請求項11記載のヒトSGLT活性阻害剤。

15 19. 請求項1～9の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、食後高血糖の抑制方法。

20. 請求項1～9の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

20 21. 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項20記載の予防又は治療方法。

25 22. 請求項1～9の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法。

23. 食後高血糖抑制用の医薬組成物を製造するための、請求項1～9の何れ

かに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

24. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～9の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

25. 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項24記載の使用。

26. 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、請求項1～9の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

27. インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイ

- ン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、
- 5 コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン
- 10 変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せ
- 15 てなる、請求項10記載の医薬組成物。
28. インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシン
- 20 ホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、
- 25 アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長

因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項11記載のヒトSGLT活性阻害剤。

29. インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャ

- ンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せて投与することからなる、請求項19記載の食後高血糖の抑制方法。
30. インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、





アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロ  
 テinkinナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャ  
 ンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-  
 アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長  
 5 因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経  
 成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイ  
 ン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬  
 、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化  
 合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロ  
 10ールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、  
 コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトラン  
 スファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルト  
 ランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強  
 薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻  
 15害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシ  
 ン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体  
 拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿  
 薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -  
 アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬  
 20 および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せ  
 て投与することからなる、請求項20記載の高血糖症に起因する疾患の予防又は治  
 療方法。

31. インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン  
 分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴ  
 25 ン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペ  
 プチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシン  
 ホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-  
 ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸

- デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロ
- 5 テインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイ
- 10 ン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトラン
- 15 スファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体
- 20 拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せて投与することからなる、請求項22記載の耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方
- 25 法。

32. 食後高血糖抑制用の医薬組成物を製造するための、(A)請求項1~9の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビ

- グアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なく

とも1種の薬剤の使用。

33. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、(A) 請求項1～9の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペ

プチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤の使用。

34. 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、

(A) 請求項1～9の何れかに記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、  
 10 インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻  
 15 害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタルルコエン  
 20 ザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシ

- ゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004145

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07H17/02, A61K31/7056, 31/706, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/10,  
9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06, 25/02, 27/02, 27/12, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07H17/02, A61K31/7056, 31/706

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2004/087727 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 October, 2004 (14.10.04), Full text & JP 2004-300102 A	1-18, 23-28, 32-34
P,A	WO 2004/113359 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 December, 2004 (29.12.04), Full text (Family: none)	1-18, 23-28, 32-34
A	JP 2003-12686 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 15 January, 2003 (15.01.03), Full text (Family: none)	1-18, 23-28, 32-34



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April, 2005 (28.04.05)

Date of mailing of the international search report

17 May, 2005 (17.05.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004145

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OHSUMI, Koji et al., Pyrazole-O-Glucosides as Novel Na <sup>+</sup> -Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, Vol.13, pages 2269 and 2272	1-18, 23-28, 32-34



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/004145

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19-22, 29-31

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 19 to 22 and 29 to 31 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/004145

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07H17/02, A61K31/7056, 31/706, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/10, 9/04, 9/10, 9/12, 13/12, 19/06, 25/02, 27/02, 27/12, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07H17/02, A61K31/7056, 31/706

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, A	WO 2004/087727 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2004. 10. 14, 全文 & JP 2004-300102 A	1-18, 23-28, 32-34
P, A	WO 2004/113359 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2004. 12. 29, 全文 (ファミリーなし)	1-18, 23-28, 32-34
A	JP 2003-12686 A (協和発酵工業株式会社) 2003. 01. 15, 全文 (フ ァミリーなし)	1-18, 23-28, 32-34

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 04. 2005

国際調査報告の発送日

17. 5. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

3544

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	OHSUMI, Koji et al. Pyrazole- <i>O</i> -Glucosides as Novel Na <sup>+</sup> -Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, Vol.13, pages 2269 and 2272	1-18, 23-28, 32-34

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19-22, 29-31 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 19-22 及び 29-31 は、人の身体の治療による処置方法に係る発明であるから、PCT第17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1の規定により、この国際調査機関が国際調査を行なうことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。